

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1952

THÈSE

387

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean PEDRONO

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE LA RÉGION PARISIENNE

Né le 15 mars 1921, à Yvetôt (Seine-Inférieure)

Présentée et soutenue publiquement le 26 mai 1952

**SUR UN CAS MORTEL
DE VOMISSEMENTS PERIODIQUES
AVEC ACETONEMIE**

**CARACTERES CLINIQUES DE L'ACETONEMIE MALIGNE
TENTATIVES D'INTERPRETATION**

Président : M. LAMY, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1952

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1952

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean PEDRONO

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE LA RÉGION PARISIENNE

Né le 15 mars 1921, à Yvetôt (Seine-Inférieure)

Présentée et soutenue publiquement le 26 mai 1952

SUR UN CAS MORTEL
DE VOMISSEMENTS PERIODIQUES
AVEC ACETONEMIE

CARACTERES CLINIQUES DE L'ACETONEMIE MALIGNE
TENTATIVES D'INTERPRETATION

Président : M. LAMY, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1952



DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillaïn, Hartmann, Harvier, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)
Cliniques chirurgicales	BROCQ (P.)
Hôtel-Dieu	CADENAT (F.)
Saint-Antoine	MONDOR (H.)
Salpêtrière	QUENU (J.)
Cochin	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	DONZELOT (E.)
Clinique de cardiologie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	MONOD (R.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	BERNARD (E.)
Clinique de la tuberculose	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de neuro-chirurgie	LELONG (M.)
Clinique de puériculture	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du sang	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies du système nerveux	DEBRE (R.)
Clinique des maladies des enfants	MOLLARET (F.)
Clinique des maladies infectieuses	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	FUNCK-BRENTANO
Clinique gynécologique	BENARD (H.)
Cliniques médicales	LAROCHE (G.)
Hôtel-Dieu	MOREAU (R.)
Bichat	LIAN (C.)
Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Pitié	PASTEURVALLERY-RADOT (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	LANTUEJOUL (P.)
Clinique médicale propédeutique	LEVY-SOLAL (E.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
Tarnier	VELTER (E.)
Baudelocque	AUBIN (A.)
Port-Royal	
Clinique ophtalmologique	RICHET (C.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	HEUYER (C.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	COSTE (F.)
Clinique psychiatrique infantile	DECHAUME (M.)
Clinique rhumatologique	SENEQUE (J.)
Clinique stomatologique	CHABROL (E.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	FEY (B.)
Clinique thérapeutique médicale	GIROUD (A.)
Clinique urologique	MOUQUIN (M.)
Embryologie	CHAMPY (C.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAMY (M.)
Histologie	CATHALA (J.)
Génétique	JOANNON (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance	DESOILLE (H.)
Hygiène et médecine préventive	
Médecine du Travail	

MM.

Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)
Pathologie médicale	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	CORDIER (J.-C.)	Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
	Pr. s. ch.		LAURENCE (G.)
	DEBEYRE (J.)		LEGER (L.)
Anatomie pathologique	DELMAS (A.)		OLIVIER (Cl.)
	Mlle GAUTHIER-		PADOVANI (P.)
	VILLARS (P.)		POILLEUX (M.)
Bactériologie	Pr. s. ch.	Pathologie expérimentale	ROUX (M.)
	BUSSER (F.)		RUDLER (J.-C.)
	FASQUELLE (R.)		VERNE (J.-M.)
Biologie médicale	NEVOT (A.)		
	BOURLIERE (F.)		MERKLEN (P.)
	ETTORI (J.)	Pathologie médicale	BERNARD (J.)
Chimie médicale	Pr. s. ch.		BOUDIN (G.)
	JAYLE (M.-F.)		CASTAIGNE (P.)
	Pr. s. ch.		CONTE (M.)
Dermato-syphiligraphie	SCHAPIRA (G.)		DECOURT (J.)
	DEGOS (R.)		DOMART (A.)
	BULLIARD (H.)		DREYFUS (G.)
Histologie	Pr. s. ch.		FAUVERT (R.)
	COUJARD (R.)		HAMBURGER (J.)
	DESCLAUX (P.)		KOURILSKY (R.)
Hydrologie	DEBRAY (C.)		MAURIC (G.)
	BOYER (J.)		MILLIEZ (P.)
	DEPARIS (M.)		PERRAULT (M.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)		RAMBERT (P.)
	GAULTIER (J.)		THIEFFRY (St.)
Neurochirurgie	N...		TURIAF (J.)
	SEZE (S. DE)	Pédiatrie	LAPLANE (R.)
	GRASSET (J.)		MARIE (J.)
Obstétrique	LEPAGE (F.)		LEVY (Mlle J.)
	MAYER (M.)	Pharmacologie	Pr. s. ch.
	MERGER (R.)		CHEYMOL (J.-H.)
	RAVINA (J.)	Physiologie	BARGETON (D.)
	VARANGOT (J.)		PARROT (J.-L.)
	OFFRET (G.)	Physique médicale	DOGNON (A.)
Ophtalmologie	DESVIGNES (P.)		Pr. s. ch.
	HALPHEN (E.)		DJOURNO (A.)
	Pr. s. ch.	Psychiatrie	GOUGEROT (L.)
Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R.)		BARUK (H.)
	BRUMPT (L.)		infantile
	CHABAUD	Stomatologie	MICHAUX (L.)
Parasitologie coloniale ff	ABOULKER (P.)		CHAPUT (M ^{me} A.)
	BAUMANN (J.)		Thérapeutique
	GOSSET (J.)		chargé d'enseign
Pathologie chirurgicale		Urologie	KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES
 RAPPELES A L'EXERCICE
 POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*), GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*),
 LE LORIER (V.) (*Obstétrique*), VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*)

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
 CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
 A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
Clinique chirurgicale ..	{	Clinique	{
		médicale	
		Clinique	{
		obstétricale ..	
Clinique médicale	{	Clinique	{
		ophtalmologique	{
		Clinique O.R.L.	{
		Clinique	
		urologique ...	

MM.

Secrétaire de la Faculté MOREL (J.)
 Secrétaire-adjoint Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef Docteur HAHN (A.)
 Bibliothécaires Milles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.),
 LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

A MON PERE

A MA FEMME ET A MES FILLES

A MA SŒUR, A MON BEAU-FRÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LAMY

Professeur de la Chaire de Génétique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui, après nous avoir fait aimer la
pédiatrie, nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

*En témoignage de gratitude et en hom-
mage respectueux.*

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR J. VESLOT
Médecin de l'Hôpital Civil de Versailles

*En remerciement de son très géné-
reux enseignement et des conseils qu'il
a bien voulu nous prodiguer au cours
de l'élaboration de cette thèse.*

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR CAYLA
Médecin de l'Hôpital Communal de Neuilly

*En témoignage de vive reconnaissance
et en remerciement de l'amicale solli-
citude qu'il n'a cessé de nous dispenser
tout au long de nos travaux.*

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. DECOURT
Médecin des Hôpitaux de Paris

*Témoignage de la reconnaissance et
de la respectueuse affection de son
élève.*

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR A. LAPORTE
Médecin des Hôpitaux de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

*Hommage sincère de notre respec-
tueux dévouement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. DE BRUN DU BOIS NOIR
Médecin des Hôpitaux de Paris

*Avec l'expression de notre reconnais-
sance et de notre attachement respec-
tueux.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. VIGNALOUX
Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qu'il veuille bien accepter ici l'ex-
pression de nos sentiments dévoués et
respectueux en remerciement de l'amical
intérêt qu'il nous a toujours porté.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. PERROT

Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris

*Qui avec tant d'amitié a su être notre
conseiller et notre guide dans l'élabo-
ration de cette thèse comme dans la con-
duite de notre jeune carrière.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. PLICHET

Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris

*Qui fut l'un de nos premiers exem-
ples et reste l'objet de nos sentiments
très dévoués.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. THUREL

Neuro-Chirurgien Assistant des Hôpitaux de Paris

*Comme gage de nos sentiments res-
pectueux et en remerciement de l'ami-
tié qu'il a bien voulu nous témoigner.*

A NOS MAITRES D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

EXTERNAT DES HOPITAUX DE PARIS (1944-1948) :

MONSIEUR LE DOCTEUR BOUDREAUX.
MONSIEUR LE DOCTEUR LAPORTE.
MONSIEUR LE DOCTEUR DECOURT.
MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER.
MONSIEUR LE DOCTEUR SOULIE.
MONSIEUR LE PROFESSEUR LAMY.
MONSIEUR LE DOCTEUR TZANCK.

INTERNAT DES HOPITAUX DE LA RÉGION PARISIENNE (1948-1952) :

MONSIEUR LE DOCTEUR CAYLA.
MONSIEUR LE DOCTEUR VESLOT.

A MESSIEURS LES DOCTEURS
DESFOSSÉS, LACORNE, RENDU, HOUDARD,
MAURICE, WOLFROMM

*Qui nous préparèrent à l'externat et
à l'internat.*

A NOS COLLEGUES

INTRODUCTION

C'est en 1901 que MARFAN définit pour la première fois les principaux caractères des vomissements périodiques de l'enfant, mettant en lumière un fait jusqu'ici passé sous silence : la constance d'une élimination d'acétone par l'urine et par l'air expiré.

Les frontières de la maladie sont dès lors tracées, et les différents symptômes sont groupés en une entité clinique autonome telle qu'elle est journellement rencontrée par le médecin praticien.

Toutefois, cinquante ans après cette première description, et malgré les nombreux travaux consacrés à la maladie, les quelques problèmes qu'elle pose demeurent sans solution, et la discussion reste ouverte sur plusieurs chapitres, tels la signification de l'acétonurie ou la physiopathogénie des formes mortelles. Celles-ci, en effet, en dépit des publications qui viennent périodiquement en souligner l'intérêt, sont loin d'être expliquées de façon satisfaisante pour chacun et, tandis que plusieurs auteurs reconnaissent dans la mort un aboutissement possible de la maladie, d'autres pensent y voir l'évolution d'affections diverses nettement distinctes des vomissements périodiques avec acétonémie.

A l'occasion d'un nouveau cas de vomissements acétonémiques mortels, nous avons voulu :

1° passer une revue critique des observations antérieures déjà publiées sous ce titre;

2° ébaucher un tableau clinique non seulement des formes mortelles, mais plus généralement des formes graves de la maladie en soulignant quelques éléments pronostiques;

3° avancer une explication de l'issue fatale dans les rares cas où la mort a pu véritablement être mise au compte de l'affection et tenter une interprétation de l'acétonémie.

PREMIERE PARTIE

LES OBSERVATIONS DE VOMISSEMENTS PERIODIQUES MORTELS AVEC ACETONEMIE

CAS PERSONNELS

Nous reproduirons en premier lieu un cas récent observé dans le service de notre maître, le Docteur CAYLA, à l'hôpital communal de Neuilly-sur-Seine.

L'enfant Michel D..., est né au terme d'une grossesse normale, après un accouchement normal. Il a été nourri au sein pendant quatre mois, puis au lait de vache. Vers six mois, importante poussée de prurigo suivie de vomissements; l'enfant est mis aux bouillies à l'eau. L'éruption d'une dent coïncide avec l'arrêt des vomissements et, quelques jours après, on reprend le régime lacté.

Chaque dent est ensuite accompagnée de vomissements qui ne cessent qu'avec l'« incision » de la gencive.

L'odeur d'acétone aurait déjà été constatée, mais la première grande crise remonte à l'âge de deux ans et demi.

Vers cette date, la mère s'absente pour accompagner le frère aîné qui subit une amygdaléctomie. L'enfant en éprouve une vive contrariété, fond en larmes, puis se met à vomir. Pendant près de dix jours, il reste abattu, assoupi, secoué par des vomissements à chaque tentative d'alimentation, au point qu'une ponction lombaire est pratiquée. Celle-ci ne révèle rien, mais on note une acétonurie.

Vers trois ans, puis vers trois ans et demi, nouveaux épisodes, avec chaque fois choc émotif, vomissements, prostration, acétonurie durant seulement deux à trois jours, et suivis de guérison rapide.

Vers quatre ou cinq ans, une rougeole sans acétone, puis l'enfant est placé dans un orphelinat. C'est alors un enfant intelligent, gai, vivant, intrépide, mais docile, très attaché à sa mère et s'en séparant avec peine.

Vers six ans et demi, un jour, on doit venir le chercher à l'orphelinat pour l'envoyer en vacances avec son frère. A la suite d'un malentendu, il attend sa mère plusieurs heures dans l'anxiété, puis se met à vomir. Les vomissements se poursuivent dans le transport, puis au domicile de l'enfant.

Le lendemain, vomissant toujours, il devient abattu, puis agité avec des vomissements incoercibles, enfin tombe dans un coma pour lequel on le transporte aux Enfants-Malades, service du docteur HUBER.

A l'entrée, le 3 juillet 1949, on constate un coma agité avec vomissements, mydriase, odeur acétonique de l'haleine; le reste de l'examen est négatif.

Dans les urines, réaction de Legal très positive, pas de sucre, pas d'albumine.

Le 4, glycémie à 0,88 g, réserve alcaline à 39 volumes.

Traitement : sérum glucosé et bicarbonaté intra-veineux.

Le 7, l'enfant sort du coma, ne vomit plus.

L'acétonurie disparaît le 10, la réserve alcaline passe à 53 volumes le 11, tandis que la glycémie est à 0,97.

Le traitement bicarbonaté est poursuivi jusqu'à la sortie de l'enfant, le 22 juillet 1949.

Fait suite un séjour d'été à la colonie de vacances du Trémblay, mais dès cette date, le caractère de l'enfant se transforme. Il pleure tout le temps, ne veut plus jouer avec son frère, ne veut plus manger, se réfugie sans cesse auprès de sa mère.

Enfin, le 28 août 1950, il est hospitalisé dans le service. Ce dernier épisode débute quatre ou cinq jours auparavant, en vacances dans une colonie de Haute-Savoie.

Les renseignements nous sont donnés par la monitrice qui a ramené l'enfant à Paris et l'a conduit directement de la gare à l'hôpital.

Les premiers signes ont été des petits troubles du comportement; l'enfant s'ennuie, se tient à l'écart et, plusieurs fois par jour, on le retrouve au fond des herbages qui entourent le chalet. Il a un air absent, des gestes inachevés, il vomit après avoir mangé, mais la fréquence des vomissements ne paraît pas alarmante; il n'y a pas de fièvre, la soif ne paraît pas avoir pris une importance particulière.

Un médecin conseille néanmoins le retour.

En chemin de fer s'installe un abattement progressif et, à l'entrée dans le service, vers 9 heures du matin, l'enfant, prostré, ne répond plus aux questions mais s'agite et s'oppose à l'examen.

Enfant de taille normale et normalement constitué.

L'examen systématique ne révèle pas de signes méningés, pas de paralysie, pas de troubles pupillaires. Les réflexes tendineux sont généralement vifs; il existe un signe de Babinski bilatéral. Absence de signes cardiovasculaires, pas de gros signes de déshydratation, pas de troubles respiratoires, mais légère odeur acétonique de l'haleine. La température est à 37°.

Ignorant les antécédents, le diagnostic d'encéphalite est évoqué, et divers examens sont pratiqués dont voici les résultats :

— fond d'œil normal;

— L.C.R. clair, s'écoulant normalement :

albumine : 0,20 g

cytologie : 0,5 éléments

— glycémie 0,76

— azotémie 0,35 g

— réserve alcaline 37 volumes

— albuminurie néant

— glycosurie néant

— réaction de Legal très positive

Au bout de quelques heures, l'aspect de l'enfant s'est un peu modifié : il repose inerte dans son lit, comme profondément endormi, mais indifférent à toute excitation.

Dans l'après-midi, alternatives de myosis et de mydriase, persistance du signe de Babinski bilatéral.

Vers 19 heures, mouvements pendulaires des yeux avec coma profond.

Vers 1 heure du matin, rythme de Kussmaul.

Enfin mort vers 6 heures, vingt et une heures après l'admission.

Il n'y a pas eu de vomissement dans le service; la température n'a pas dépassé 37°6.

Le traitement a comporté notamment : sérum glucosé hypertonique intra-veineux, sérum bicarbonaté sous-cutané et intra-veineux, auréomycine.

Terminons par les antécédents familiaux :

Le frère aîné a toujours été bien portant et n'a jamais fait de crises de vomissements.

Le père, porteur d'une double lésion rhumatismale, mitrale et aortique, est mort subitement quand l'enfant avait quatre mois.

La mère est bien portante. Elle fait partie d'une famille de neuf enfants dont cinq seraient morts en bas-âge et dans la première enfance sans qu'il soit possible de préciser.

A. l'autopsie :

— Macroscopiquement, aucun organe ne paraît lésé; le foie et le pancréas sont d'aspect normal. Le cerveau semble congestif.

— Microscopiquement, le foie présente une infiltration graisseuse, certaine mais peu étendue; le cerveau comporte des altérations cellulaires importantes. L'étude anatomo-pathologique en a été faite par le docteur Yvan BERTRAND dont nous reproduisons le compte rendu :

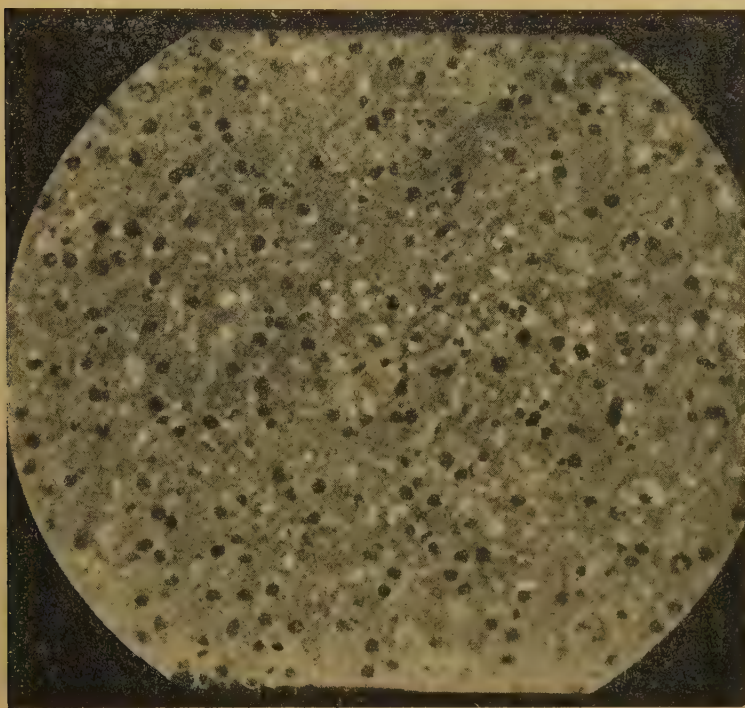
« Le système nerveux central a été examiné selon les techniques de LOYEZ et de NISSL : cortex cérébral, cervelet, pédoncule cérébral, protubérance, bulbe et décussation motrice.

« Les prélèvements effectués en divers points de la corticalité cérébrale montrent des lésions pratiquement identiques et qui consistent avant tout en une grave altération cellulaire du type maladie aiguë de NISSL. Tous les stades lésionnels peuvent s'observer, depuis la simple excentration du noyau jusqu'à sa disparition complète avec vacuolisation protoplasmique, voire disparition de la cellule. Les lésions prédominent sur les couches pyramidales superficielles et profondes entraînant la formation de nombreux déserts cellulaires. La même raréfaction s'observe au niveau de la Corne d'Ammon; elle intéresse, non seulement

« le secteur de Sommer, mais tout l'ensemble des cellules pyramidales
« du gyrus de l'hypocampe.

« Il convient d'insister sur l'absence complète de réaction gliale, vas-
« culaire ou méningée, et sur l'intégrité absolue de la substance blanche
« sous-jacente à ces divers territoires.

« Mentionnons d'autre part, l'existence d'un œdème tissulaire et péri-
« vasculaire assez important, qui se retrouve à tous les étages du tronc
« cérébral.



Coupe du foie avec image de stéatose partielle

« Mises à part quelques variantes dans l'intensité du processus lésion-
« nel, les divers noyaux de la couche optique et du striatum présentent
« des images en tous points semblables à celles de la corticalité. Il en est
« de même pour toutes les formations grises du tronc cérébral; les noyaux

« du pont, en particulier, présentent des aspects de chromatolyse avec mar-
« gination des corps de NISSL et une grave atteinte nucléaire.

« L'olive bulbaire et le noyau dentelé sont particulièrement frappés.
« Au niveau de cette dernière formation, il existe une raréfaction cer-
« taine des cellules nerveuses; celles qui subsistent sont gravement atteintes, souvent globuleuses avec noyau pycnotique; elles peuvent être aussi
« fortement atrophiées et réduites au tiers de leur volume normal. Malgré
« l'œdème déjà mentionné, les divers groupements cellulaires sont identifiables. »



Coupe du cortex cérébral avec altération cellulaire
du type « Maladie aiguë de Nissl »

En résumé, devant la diffusion et l'intensité des lésions dégénératives neuro-ganglionnaires, et en l'absence de toute réaction gliale ou vasculaire, nous devons conclure à l'existence d'un processus toxique aigu ayant entraîné une véritable sidération des éléments nobles de tout l'encéphale,

avec une certaine prédominance au niveau du cortex cérébral, du noyau dentelé et du noyau du pont. L'hypothèse d'un processus encéphalitique, cliniquement posée, n'est pas soutenable en l'absence complète de réactions infiltratives (périvascularites, nodules gliaux).

Au terme de cet exposé, les faits peuvent donc être schématisés comme suit :

Chez un garçon de huit ans, après plusieurs épisodes de vomissements acétonémiques, survient un coma acétonémique qui guérit. Puis un an plus tard, un coma acétonémique mortel. Le rôle déclenchant des facteurs psychiques est retrouvé pour chaque crise. La vérification anatomique suivie d'examen histologique montre une surcharge graisseuse parcellaire du foie, et des lésions dégénératives des cellules neuro-ganglionnaires du cerveau évoquent une atteinte toxique.

A ce cas, nous voulons ajouter deux observations malheureusement sans preuves biologiques ni anatomiques.

— Il nous a été donné de suivre la première récemment dans un milieu médical de ville.

Jean-Pierre D., trois ans.

Première enfance sans histoire. Depuis l'âge de deux ans, prurigo dont les poussées reviennent à peu près tous les deux mois, durant huit à dix jours, et traitées chaque fois par calomel et chophytol.

La dernière poussée remonte à trois mois. Elle n'a pu être enrayée, en dépit d'un régime sévère et d'un traitement plus actif à base d'hyposulfite et de sirop de phénergan.

C'est un enfant vif, remuant, coléreux. Il a un frère de un an, bien portant; les parents sont en bonne santé.

— Lundi 14 janvier 1952, alors qu'il avait beaucoup toussé la veille, l'enfant demande à boire et se met à vomir à plusieurs reprises. Il n'y a pas de température. On note une acétonurie massive.

— Mardi, les vomissements persistent. Le soir, un médecin consulté prescrit du chophytol intra-musculaire et du sérum bicarbonaté administré tant par la bouche que par lavement.

— Mercredi, les vomissements se poursuivent, mais l'enfant, assez abattu, se promène encore le soir dans l'appartement. L'état général se transforme dans la nuit de mercredi à jeudi, tandis qu'apparaît une diarrhée aqueuse.

Au matin, faciès toxique avec ventre creux; déshydratation modérée des téguments, vomissements noirâtres, température ascendante; le foie et la rate sont normaux.

Une P.L. révèle un liquide normal.

La torpeur confine alors au coma et, d'heure en heure, l'état s'aggrave avec cyanose, respiration superficielle, secousses cloniques de la face et du bras droit, température à 41°5.

Une amélioration se dessine dans la soirée, mais la mort survient néanmoins à la fin de la nuit suivante, dans le collapsus et en hyperthermie, en dépit d'une perfusion intra-veineuse qui apporte sérum glucosé, salé, bicarbonaté, extraits corticaux, cocarboxylase, méthionamine, etc.

Durée de l'évolution : trois jours.

En résumé, chez un garçon de trois ans atteint de prurigo strophulus, survient une crise de vomissements acétonémiques qui s'aggrave dans la troisième journée, avec mort en hyperthermie quelques heures plus tard.

— La deuxième observation, recueillie également dans un milieu de ville, est celle de :

Jean-Christophe N., trois ans et demi.

Rien à signaler dans les premiers mois, si ce n'est des vomissements faciles, mais on ne retrouve pas de crises ayant duré plusieurs jours. L'année passée, l'enfant contracte coup sur coup la coqueluche, la rougeole, puis la varicelle, après quoi il subit le vaccin anti-diphtérique-tétanique.

Il est d'une grande sensibilité, très affectueux, mais aussi, nerveux, sujet à des terreurs nocturnes.

— Le 3 et 4 février 1950, son appétit, généralement médiocre, est encore moins bon, mais son comportement est normal. Le 4 au soir, il se couche fatigué, après s'être beaucoup remué dans la journée.

— Le 5, il vomit après la bouillie du matin, mais demeure gai; un vomissement après le déjeuner, un autre après le goûter. Pas de tempé-

rature. Un médecin consulté demande pour le lendemain une recherche d'acétone dans les urines.

Nuit agitée.

— Le 6 au matin, acétone ++ dans les urines. Un traitement bicarbonate est institué, qu'il vomit régulièrement.

Dans la soirée, soif et vomissements augmentent parallèlement. L'agitation croît; la température est à 38°2.

Dans la nuit survient une diarrhée liquide avec émission aqueuse chaque fois qu'on fait boire l'enfant.

Puis une torpeur s'installe qui se transforme bientôt en coma. Enfin des secousses toniques, puis des convulsions typiques, précèdent la mort qui survient à 3 heures du matin.

Quarante-huit heures se sont écoulées depuis le premier vomissement.

Ajoutons qu'une sœur, âgée de deux ans et demi, fait, huit jours après la mort de son frère, une acétonémie grave nécessitant une perfusion, et que depuis, périodiquement, on constate chez elle une inappétence, une baisse de l'humeur, et de l'acétone dans les urines.

Une deuxième sœur est également sujette à l'acétone.

Le père a fait des « crises de foie » à plusieurs reprises et, il y a quelques années, un gros accident anaphylactique après réinjection de sérum.

En résumé, chez un garçon de trois ans et demi, survient une crise de vomissements acétonémiques aggravés dans la deuxième journée et suivi de mort quelques heures plus tard.

Huit jours après le décès, une sœur de l'enfant fait une crise d'acétonémie grave.

CAS PUBLIES ANTERIEUREMENT

Des faits cliniques comparables ont été rapportés à maintes reprises.

MARFAN, dans sa Monographie (2^e édition, Masson, 1926), et dans une série d'articles du *Journal des Praticiens* (mars à juin 1940), en cite une vingtaine d'observations, tant ita-

liennes et anglo-saxonnes que françaises, dont celle de DORLENCOURT (1921) et l'observation anatomo-clinique d'OELSNITZ à Nice.

Dans la thèse de ROSSIER (Paris, 1938), est cité le cas de BABONNEIX et BLECHMANN (1913).

Dans la thèse de MEMBRAT (Bordeaux, 1925), figure une observation personnelle de l'auteur.

Dans la thèse de BELLOY (Paris, 1937), sont reproduites quelques-unes des observations citées par MARFAN : GRIFFITH (1900), LANGMEAD (1905), MYERS (1907), Eleonor JONES (1909), COMBY (1909), plus les observations de SHAW (1920), de CURSHMANN (1930), de WOLFF (1931), de GOEBEL (1932), de Hamer HODGES (1932), ainsi que deux observations de TURQUETY (1937).

Un cas de ROHMER date de 1936.

Enfin, ont été publiées ces dernières années les observations de :

JOSSERAND, DUBŒUF et ANINO (1946)	4 cas
SOREL et BARDIER (1947)	1 cas
BILLIOTTET et POUDEROUX (1947)	
MENUT (1948)	2 cas
LEBON, CHOSSAT, CHOSSAT-CLAUSSE et LAZARD (1948)	3 cas
ALLIMANT et PEIFFERT (1950) (*)	1 cas

Pour la même période, les publications étrangères sont moins nombreuses, et nous n'avons retrouvé que cinq cas de Imgard SCHARFF (Berlin, 1938) et deux cas de BAMATTER (Genève, 1950).

(*) Postérieurement à la rédaction de ce travail, nous avons trouvé dans un article de M. BERNHEIM et de ses collaborateurs (*Pédiatrie*, 6, 1951) sept observations personnelles de l'auteur, terminées par la mort et présentées sous le titre de « Formes encéphalitiques mortelles des vomissements avec acétonémie ».

Soit, au total, une cinquantaine d'observations dont nous avons retrouvé le détail pour 39 d'entre elles.

Un tableau (page 26) suffira à en montrer les principaux caractères.

Certes, parmi toutes ces observations, plusieurs nous ont paru sortir avec évidence du cadre de la maladie tracé par MARFAN.

- BABONNEIX et BLECHMANN retracent une longue histoire émaillée de signes neurologiques; l'absence de vérification anatomique en rend l'interprétation particulièrement hasardeuse; la mort y semble du reste le fait d'une broncho-pneumonie.
- Deux des trois observations de COMBY sont des appendicites aiguës avec acétone.
- Le cas d'Eleonor JONES, malgré des antécédents et une symptomatologie assez typique, ne comporte pas d'acétone dans les urines.
- Le malade de SCHAW, débile et caractériel, n'avait certainement pas un cerveau indemne antérieurement.

En outre, quelques observations appellent d'autres critiques :

- L'absence d'antécédent de vomissements acétonémiques n'interdit pas de porter le diagnostic d'acétonémie type MARFAN, mais c'est évidemment un argument de moins en sa faveur.
- Le caractère souvent incomplet des données biologiques, pour explicable qu'il soit, ne permet pas toujours d'éliminer certains diagnostics.
- Surtout, l'absence de vérification anatomique empêche, dans bien des cas, d'aller au delà d'une hypothèse.

Chacun garde en mémoire l'observation citée par ROSSIER, où une acétonémie d'allure cyclique relevait, en fait, d'un craniopharyngiome.

- Enfin, plusieurs malades ont été traités par l'insuline (observations n^{os} 14, 18, 22, 33, 34) or, si — pour

Auteurs	Cas	Sexe	Age	Antécédents familiaux	Antécédents personnels
GRIFFITH (1900)	1	m	5 ans		6 crises de V.A. antérieures dont 1 grave
	2				1 crise de V.A. 1 mois avant
LANGMEAD (1905)	3	f			4 crises de V.A.
MYERS (1907)	4	m	2 ans $\frac{1}{2}$	Père alcoolique + troubles mentaux	1 crise de V.A. sévère 10 jours avant
EL. JONES (1909)	5	m	3 ans		1 crise de vomissements il y a 1 mois
COMBY (1909)	6	m	10 ans		V.A. depuis l'âge de 3 ou 4 ans
	7	m	6 ans		Laryngite striduleuse 3 crises de V.A. depuis 4 mois
	8	m	6 ans		3 crises de V.A.
BABONNEIX et BLECHMANN (1913)	9	m	10 ans		

Symptomatologie	Température	Signes biologiques	Rémission	Durée totale de l'évolution	Autopsie
atémèse et en collapsus		Urines : albumine - cylindre - sang. Urines : albumine - cylindre.		48 h.	Infiltration gras. du foie. Altération nécrotique de la muqueuse estom., intest. Altération parenchym. pancréas, rate, rein.
débordant convulsion, coma	élevée			48 h.	Dégénères. gr. avancée du foie. Foyers hémor. sur foie, rein, surrénale, estomac.
convulsions unilatérales, agitation, nystagmus, puis strabisme				24 h.	Foie seul examiné : dégénér. gr. étendue.
foie clinique	élevée	Urine : acétone = 0. L.C.R. normal.		8 jours	Infiltration gr. hép. discrète; rein : Qq hémor. dilat. des corps de Malpighi.
4 ^e crise : appendicite aiguë et 4 ^e crise : appendicite et					
4 jours après le début un accès de vomissements avec hémionémie : hémiparésie D + aphasie régressive puis persistante et de broncho-pneumonie				15 jours	

Auteurs	Cas	Sexe	Age	Antécédents familiaux	Antécédents personnels
OELSNITZ	10	f	5 ans	3 autres enfants tous atteints de V.A. dont 1 meurt au cours d'une crise	
SHAW (1920)	11	m	15 ans		Débile + troubles bactériels
DORLENCOURT (1921)	12	m	3 ans	1 sœur de la mère + V.A. dans l'enfance 1 frère de l'enfant + V.A. depuis l'âge de 20 mois; meurt à 5 ans au cours de l'une d'elles	Depuis 6 mois, crises de vomissements avec acétonurie venant tous les mois
MEMBRAT (1925)	13	m	3 ans $\frac{1}{2}$		1 crise de V.A.
CURSHMAN (1930)	14	m	5 ans		2 accès graves V.A. un an auparavant
WOLFF (1931)	15	f	9 ans	1 grand-père asthmatique 1 grand-mère diabétique	Nerveuse Crises de V.A. antérieures
GAEBEL (1932)	16	m	1 an $\frac{3}{4}$		Quelques vomissements bénins 3 mois avant

Symptomatologie	Température	Signes biologiques	Rémission	Durée totale de l'évolution	Autopsie
Meurt à son premier accès Hématurie Convulsions					Foie : dég. gr. Rein : dég. gr. Rate : cirrhose périvasc. Estomac : petites hémor. sous muq.
10 jours avant : épilepsie + acétonurie époussée d'acétonurie Mort					Cerveau : Aspect d'arachnoïdite. Nombreux foyers hémor. à la coupe. Aspect dégénérés. cellulaire.
Coma + crises convulsives localisées aux extrémités Strabisme Rétention d'urine Hématémèse + syndrome hémorragique Mort en collapsus	38°			48 h.	
Convulsions Agitation	38°5	L.C.R. clair. 20 lymphocytes.		18 h.	
Vomissements et acétonémie disparaissent le 4^e jour mais mort en collapsus traité par insuline glucose	39°	Urines : albumine 4 g Leucocytose. Lymphopénie.		4 jours	
Hématurie microscopique. S. de Kernig. Le jour de la mort amélioration des vomissements, trace d'acétone Mort après convulsions, hyperthermie, collapsus.	élevée	Urines : albumine - cylindre - glycémie 120. Mrp 100 G. B. 28.600. 60 % polynucléaires.	+	5 jours	
Hématémèse Convulsions Collapsus	41°	L.C.R. normal. urine : albumine +.	+	3 jours	

Auteurs	Cas	Sexe	Age	Antécédents familiaux	Antécédents personnels
HAMER HADGES (1932)	17	f	7 ans $\frac{1}{2}$		Accès de vomissements fréquents
TURQUETY (1934)	18	f	7 ans		4 crises de V.A. toutes vérifiées Appendicectomie froid à l'âge de ans
	19	m	6 ans		V.A. antérieurs
ROHMER (1936)	20	m	5 ans		Dyspepsie chronique Hypotrophie
Imgard SCHARFF (1938)	21	f	1 an $\frac{1}{2}$		Vomissements périodiques depuis mois
	22	f	3 a. 3 m. 3 ans		
	23	f	3 ans		
	24	f	1 an $\frac{1}{2}$		
	25	m	4 ans		
JOSSE- RAND et collab. (1946)	26	m	3 ans	Grand-mère diabétique 2 sœurs avec chacune V.A.	Coup de chaleur Spasme du sanglo 4 V.A. antérieurs
	27	m	5 ans		

Symptomatologie	Température	Signes biologiques	Rémission	Durée totale de l'évolution	Autopsie
Mort au cours d'un accès		Urines prises après la mort. Acétone ++		36 h.	Élimine tout autre cause de mort. Aspect des organes normaux.
Émission débordant de 2 cravats matémèse mucose g.g. rectal + insuline	38°	L.C.R. normal + acétone. Hémoculture : 0. Urines : albumine - cylindre hyalins et granuleux. Azotémie : 2,50 g. Glycosurie terminale.		3 jours	
Insolence, grande respiration typique		Urine : albumine = 0. Sucre +.		— de 24 h.	
Excitation, cyanose, diarrhée eau de riz, mort dans le collapsus	39°		+	48 h.	Dégénér. gr. du foie. Dépôts graisse dans les canalicules urinaires du rein.
Émission liquides unités d'insuline, mort en collapsus	38°5	Urines : albumine = 0. Sucre = 0. Glycémie 560 mg %.			Foie gras très marqué aucune autre constatation pathol.
Excitation, cyanose, diarrhée liquide eau de riz, convulsions, mort en collapsus	36°6	Urines : albumine = 0. Sucre = 0.	+	48 h.	
Diarrhée eau de riz, excitation puis somnolence	42°	Urine : albumine = 0. Sucre = 0.	+	3 jours	Infiltration graisseuse. Rien ailleurs.
Diarrhée eau de riz	37°	Urines : albumine = 0. Sucre = 0.	+	— de 24 h.	Foie gras. Rien ailleurs.
Convulsions généralisées subintrantes, alternative de myosis et de mydriase	37°			— de 24 h.	
Émission halée	39°	L.C.R. : 0.	+	3 jours	

Auteurs	Cas	Sexe	Age	Antécédents familiaux	Antécédents personnels
	28	m	18 mois	Mère hépatique + V.A. jusqu'à 10 ans 1 frère eczéma + V.A. 1 sœur + V.A.	
	29	f		1 frère V.A.	Anorexique Hypotrophique V.A. 3 mois avant
SOREL et BARDIER (1947)	30	m			Vomissements habituels au cours du premier mois
MENUT (1948)	31	m	4 ans	1 sœur V.A. + coma 8 jours après	Nausées fréquentes matin avec odeur acétonique de l'haleine 1 coma acétonique 1 an auparavant
	32	f	18 mois	1 sœur V.A. 8 jours avant	A 9 mois, une crise de vomissements pendant 2 à 3 jours
LEBON et collab. (1948)	33	m	13 mois		
	34	f	4 ans $\frac{1}{2}$	Sœur du précédent (2 ans après)	
	35	m	2 ans		

Symptomatologie	Température	Signes biologiques	Rémission	Durée totale de l'évolution	Autopsie
ino-pharyngite le débordant de 1 travers $\frac{1}{2}$ orrhée profuse ouvé mort dans son it en hyperthermie	39°		+	5 jours	
ers ingestion de viande de cheval	37°		+	2 jours	
erge rouge ma type acidotique	37°8	L.C.R. : 0. Urines : albumine = 0. Su- cre = 0. Glycémie: 1 g. Urée s. : 0,20.	+	3 jours	Dégénér. gr. typique du foie. Rien à si- gnaler dans autres organes.
ses tétaniformes (s. de Trousseau) unités d'insuline	41°	L.C.R. normal sauf : glycorachie à 0,03. glycémie 0,74. Urée s. 2,20.	+	30 h.	
chute par une jour- née orageuse ma éflexie tendineuse nvulsions ntractions	40°	Urines alcalines su- cre : 0. Glycémie : 0,90. Urée s. 0,93. R.A. 82 vol. L.C.R. sucre : 0,43; urée : 0,48 (avant prise sang).	+	5 jours	
os foie clinique orrhée ma progressif uline 5 unités x 2 sparition des vo- nissements en pé- riode préterminale	41°8	Neutropénie avec 41. polynucléaires %	+	2' jours $\frac{1}{2}$	
os foie clinique uline 5 unités x 2 matémèse orrhée profuse à grains riziformes canie (s. de Chwo- steck) ma hyperthermique avec rétention d'u- rine	40°	Neutropénie avec 45 poly. %. Glycémie: 1,05. Urée s. 0,55. Albuminurie 2,50.	+	3 jours	
ma hyperthermique	41°	Neutropénie.	+	3 jours	

Auteurs	Cas	Sexe	Age	Antécédents familiaux	Antécédents personnels
ALLIMANT et PEIFFERT (1950)	36	f	2 ans	Sœur décédée de pé- ritonite + ménin- gite	
BAMATTER (1950)	37 38	m	10 ans	Hérédité diabétique	Crises d'acétonémies fréquentes ayant comme origine une allergie alimentaire Névrose
CAYLA et collab.	39	m	8 ans		Nombreuses crises V. A. antérieures dont 1 coma; hospitalisé aux Hospitals des Enfants-Malades Rôle déclenchant de facteurs psychiques

Symptomatologie	Température	Signes biologiques	Rémission	Durée totale de l'évolution	Autopsie
quelques râles au sommet D radiographie pulmonaire normale		L.C.R. 1 cel. Albumine : 0,18. Sucre : 0,40. Leucocytose à 13.000. Chlore globul. 1,70. Chlore plas. 3,35. Rapport 0,50. Urée s. 0,35. R.A. 40 vol.	+	10 jours	
	fièvre				
les liquides et sanglantes convulsions toniques et clonique	41°				Tableau anatomopathologique du syndrome malin.
peur suivie de coma. opinski bilatéral ernative de myosis et de mydriase		F.O. normal. L.C.R. normal - glycémie 0,76 - azotémie 0,35 R.A. 37 vol - albuminurie : 0 - glycosurie : 0.	37°6		Cerveau : lésions dégén. intenses et diffuses des éléments neuro-gangl. du type toxique; foie : infiltr. gr. modérée.

l'observation n° 22 — une hyperglycémie à 5,60 permettait de ne pas craindre des accidents d'hypoglycémie, il n'en va pas de même pour les malades dont la glycémie était normale (n° 34) et, à plus fort raison, un peu basse (n° 31), ou inconnue (n°s 14, 18, 33).

Les doses employées, encore qu'elles soient ignorées dans les cas n°s 14 et 18, ont pu être minimales; elles n'en étaient pas moins dangereuses chez ces sujets à glycémie instable, de sensibilité accrue à l'insuline (LE LONG).

Et l'adjonction de sérum glucosé au traitement ne suffit pas à écarter définitivement l'hypothèse selon laquelle l'hypoglycémie insulinaire pourrait jouer un rôle dans le déroulement fatal de l'évolution.

DEUXIEME PARTIE

EBAUCHE D'UN TABLEAU CLINIQUE COMMUN CARACTERES DE L'ACETONEMIE MALIGNE

I. — ACCES MORTELS

Ces réserves faites, il est frappant de voir chaque fois se reproduire avec tant de netteté le même tableau, et l'on peut sans peine relever parmi les descriptions citées des caractères communs propres à définir l'accès mortel.

ETIOLOGIE.

La fréquence de l'accès mortel demeurera toujours l'objet de discussions. Elle dépend avant tout de la rigueur avec laquelle on établit les arguments du diagnostic. Telle observation dépourvue d'examen biologique et, à plus forte raison, d'autopsie, ne peut pas prétendre avoir éliminé tout diagnostic différentiel. En la citant dans le nombre des cas mortels, il y a quelques chances d'en trop allonger la liste. Et, en définitive, si les cas suspectés sont nombreux, les cas vérifiés sont rares.

Une prédisposition raciale est difficile à établir. Il existe aussi bien des cas anglo-saxons qu'allemands, italiens ou français. Toutefois, la littérature médicale italienne récente semble

plus préoccupée qu'une autre par la question de l'acétonémie, et nous sommes tentés de penser que le facteur racial s'efface ici derrière le facteur climatique.

BILLIOTTET insiste sur la fréquence et la gravité des crises acétonémiques en Indochine du Sud. Certaines conditions de météorologie défavorables à l'enfance ne peuvent-elles pas se retrouver en Italie et dans les pays méditerranéens au même titre qu'en Indochine ou sur les hauts plateaux du Bogota (Torres UMANA) ?

Le sexe masculin est plus fréquemment atteint (24 garçons pour 13 filles), les vomissements acétonémiques banaux étant également plus fréquent chez les garçons (MARFAN).

L'âge moyen est quatre ans et demi, les âges extrêmes quinze mois et dix ans si l'on excepte l'observation de SHAW (cas n° 11).

Des accès de vomissements acétonémiques dans les antécédents personnels ou dans les antécédents des frères et sœurs sont presque toujours retrouvés. Dans quatre cas : DORLENCOURT (observation n° 12), OELNITZ (observation n° 10), LEBON (observation n° 33), un autre enfant de la famille a déjà fait une forme mortelle.

Le caractère de certaines formes familiales graves n'est plus à démontrer. D'observation courante, il a été souligné par plusieurs auteurs, dont le Professeur CATHALA lors de la présentation de MENUT à la Société de Pédiatrie (20 janvier 1948).

On conçoit facilement, du reste, que le terrain spécial à l'acétonémie grave soit souvent partagé par plusieurs enfants d'une même fratrie. WALLGREN, après plusieurs autres, a décrit tout au long ce terrain neuro-labile dans un numéro de la *Semaine des Hôpitaux* de 1948, consacré à la médecine suédoise. Ce sont, dit l'auteur, des enfants « qui possèdent une disposition réactionnelle anormale qui favorise, d'un côté l'apparition d'un certain nombre de troubles et même de maladies, et de l'autre se caractérise par une réaction anormale vis-à-vis des excitations physiologiques et des atteintes pathologiques ». Des caractères somatiques illustrés par des documents icono-

graphiques achèvent de définir « l'habitus neuro-labile » conditionné à la fois par un stock héréditaire, mais aussi par l'influence du milieu.

Ces enfants souvent nés de parents nerveux, « sont des enfants gâtés, parfois nés tardivement ou garçon unique ». Ajoutons qu'ils appartiennent plus volontiers à la classe aisée qu'au milieu hospitalier, qu'ils sont instables, coléreux, riches en affectivité, souvent intelligents, que leur disparition, enfin, est d'autant plus cruelle que leur personnalité était plus attachante.

Chez de tels enfants, les circonstances déclenchantes n'auront pas besoin d'être bien redoutables, aussi passent-elles inaperçues au point qu'on en trouve trace dans aucune des observations citées. Seul est net, dans le cas que nous avons rapporté (observation n° 39), le rôle déclenchant des facteurs psychiques tels une contrariété, l'éloignement, une crise de jalousie.

LE TABLEAU CLINIQUE.

Il débute comme tout vomissement acétonémique; mais en vingt-quatre à quarante-huit heures, ou moins, tandis que les vomissements s'espacent, apparaît une torpeur progressive. Elle est suivie d'un coma résolutif entrecoupé de périodes d'agitation.

Parmi les signes nerveux rencontrés sont des convulsions, tantôt sans fièvre, tantôt associées à une hyperthermie. Des signes de tétanie ont été trouvés deux fois, par LEBON (observation n° 33) et par MENUT (observation n° 31).

Le volume du foie est souvent gros. La diarrhée aqueuse manque rarement; elle est fréquemment accompagnée d'hématémèse qui signe la gravité de l'état.

Enfin, après une rémission passagère, retrouvée dans presque toutes les observations récentes, la mort survient dans un tableau de collapsus. L'évolution est véritablement suraiguë puisque la durée moyenne des observations citées est comprise entre deux et trois jours.

LES SIGNES BIOLOGIQUES doivent retenir notre attention.

— *Dans les urines*, l'acétonurie a été retrouvée constamment, mais un bilan plus complet n'a été pratiqué que quinze fois.

Il a montré sept fois de l'albumine; quatre de ces albuminuries s'accompagnaient de cylindrurie.

— *Dans le sang*, le taux de glycémie est cité pour sept observations.

En voici les chiffres :

Observation 15 :	120 mg %
« 22 :	560 mg %
« 30 :	1 g ‰
« 31 :	0,74
« 32 :	0,90
« 34 :	1,05
« 39 :	0,76

L'hyperglycémie obtenue par SCHARF (observation n° 22) demande discussion, mais notons tout de suite que le chiffre le plus bas a été de 0,76; taux moyen : 0,94, exception faite du cas n° 22.

Le taux de l'urémie est cité pour sept observations :

Observation 18 :	2,50 g
« 30 :	0,20
« 31 :	2,10
« 32 :	0,93
« 34 :	0,55
« 36 :	0,35
« 39 :	0,35

Soit trois fois un chiffre normal; taux moyen : 1,01.

La réserve alcaline n'a été dosée que trois fois :

Observation 32 :	82 volumes, avec urines alcalines
« 36 :	40 volumes
« 39 :	37 volumes

La formule sanguine a montré trois fois une leucocytose.

LEBON parle de neutropénie.

— Enfin, le *liquide céphalo-rachidien*, exploré dix fois, n'a jamais montré de réaction méningée. Seul MEMBRAT a trouvé 20 lymphocytes.

Il est bien difficile d'apporter une conclusion à ces données en raison du trop petit nombre des résultats, mais aussi en raison de leur caractère contradictoire.

Toutefois, on peut dire :

- 1° qu'il existe un chiffre d'urée variable, sans qu'il soit possible d'indiquer la part d'une atteinte rénale dans les azotémies élevées dont le mécanisme est certainement d'un autre ordre;
- 2° que le chiffre du sucre ne permet pas de parler d'hypoglycémie;
- 3° que cétose ne veut pas forcément dire acidose;
- 4° qu'il est possible que l'acétone disparaisse en période terminale selon une impression personnelle;
- 5° que le L.C.R. enfin, ne révèle aucune atteinte.

Restent LES SIGNES ANATOMIQUES, sur lesquels — en dernier lieu — repose le diagnostic.

Quatorze des observations citées s'accompagnent d'un compte rendu nécropsique. Une dégénérescence graisseuse hépatique plus ou moins étendue a été retrouvée chaque fois :

- isolée dans quatre cas (n^{os} 23, 24, 25, 30) (dans le cas n^o 4, seul l'examen du foie a été pratiqué);
- accompagnée de néphrite ou d'infiltration graisseuse du rein dans quatre cas (n^{os} 2, 3, 10, 21);
- associée à de petits foyers hémorragiques sur divers autres organes (n^{os} 2, 5, 10).

BAMATTER (n^o 38) a trouvé les signes anatomiques du syndrome malin type REILLY-LADET-MARQUÉZY, en réalité assez voisins des signes précédents.

Seul SHAW mentionne l'état du cerveau sur lequel il a trouvé un aspect d'arachnoïdite, de nombreux foyers hémorragiques, des images de dégénérescence cellulaire. Le neuropsychisme de l'enfant observé permet de penser qu'une partie au moins de ces lésions étaient anciennes. Elles sont de toute façon assez différente de celles que nous avons trouvées dans le cas n° 39 : lésions dégénératives du type toxique accompagnant une infiltration graisseuse modérée du foie.

Au total :

- infiltration graisseuse du foie à un degré variable;
- petits foyers hémorragiques sur différents viscères;
- atteinte toxique du cerveau, qu'il importerait de vérifier sur une plus grande échelle.

Surtout, absence de lésions pouvant permettre de placer les vomissements, l'acétonurie et la mort sur le compte d'une affection organique quelconque.

II. — ACETONEMIE MALIGNE

En réalité, si tel est l'aspect des formes mortelles de vomissements acétonémiques, il nous a paru illogique d'en séparer l'étude de celles de certaines formes graves mais réversibles, sous prétexte que, dans ces dernières, une atteinte moins sévère, une thérapeutique plus heureuse, permettait parfois *in extremis* un rétablissement des forces en faveur de la vie. La maladie reste la même à tous ses degrés et tous les tableaux intermédiaires peuvent se rencontrer chez le même enfant lors de crises successives.

Nous citerons donc plusieurs observations d'acétonémie grave d'évolution favorable recueillies dans le service de notre maître le Docteur VESLOT à l'hôpital de Versailles, avant d'ébaucher un schéma des formes qu'il semble possible de grouper sous le titre d'acétonémie maligne, pris dans le sens le plus large.

A. — OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N° 42.

Patrick L..., trois ans.

Hospitalisé du 15 avril au 22 avril 1951.

Grossesse et accouchement normal, croissance pondérale et développement psychomoteur normaux.

Une angine l'an passé, une bronchite cet hiver, une rougeole il y a deux mois.

Ascariidose en janvier; actuellement oxyurose.

N'a jamais vomi, mais appétit difficile, surtout depuis la rougeole.

Enfant nerveux, touche à tout, instable, de nature affectueuse.

Père et mère bien portants; un frère de dix mois bien portant.

Vomit pour la première fois dans la nuit du jeudi 11 au vendredi 12 avril. La journée suivante n'est pas troublée, mais la nuit, surviennent des vomissements ininterrompus, tandis qu'on note l'odeur acétonique de l'haleine.

Samedi matin, acétonurie ++, puis diarrhée.

Dimanche matin 15 avril, chaque tentative pour faire boire l'enfant est suivie de vomissement et de rejet liquide par les selles. L'état général s'altère alors brusquement et l'hospitalisation est décidée.

A aucun moment il n'y a eu de température.

A l'entrée, état grave, avec mélange de pâleur et de cyanose; les yeux sont enfoncés, la torpeur est extrême.

Langue sèche, foie et rate normaux, tachycardie importante. Le reste de l'examen viscéral est négatif, en dehors d'une amygdalite banale. La situation paraît très critique et nous incite à pratiquer un goutte-à-goutte intra-veineux dans lequel passera sérum glucosé isotonique, sérum glucosé hypertonique, novocaïne, chophytol, cortine, vitamines B, C, PP.

Des paquets de Marfan sont administrés par la bouche, ainsi qu'un absorbant intestinal.

Les résultats des examens biologiques demandés sont les suivants :

Glycémie : 1,15 %.

Urée sanguine : 0,55.

Réserve alcaline (le 16 avril) : 83,9 volumes.

Culot urinaire normal :

albumine = 0; sucre = 0; acétone = ++.

La formule sanguine donne :

G.R. = 4.250.000

G.B. = 12.880

V.G. = 0,85.

dont : poly. neutro.	64	} 64 %
éosino.	0	
baso.	0	
mono.	6	} 36 %
lympho.	30	

Le lendemain, l'état est encore grave; l'enfant est toujours abattu, l'acétonurie persiste, mais une amélioration se dessine dans la journée et la guérison complète survient en huit jours.

En résumé, première crise de vomissements acétonémiques suivie, au bout de vingt-quatre heures, de diarrhée aqueuse.

Aggravation subite de l'état général. Guérison rapide.

On notera dans cette observation, le chiffre élevé de réserve alcaline.

OBSERVATION N° 43.

Pascal M..., trois ans et demi.

Hospitalisé du 22 décembre au 26 décembre 1951.

Grossesse troublée par colibacillose au cinquième mois. Accouchement normal.

Croissance pondérale et développement psychomoteur normaux.

Fin de la première année, plusieurs otites.

A dix-huit mois, angine.

A deux ans et demi, grippe plus laryngite striduleuse.

Diarrhées faciles; n'a jamais vomi.

Malade depuis deux jours, avec température à 39°, abattement, toux légère. La veille, température à 38°4; demande de l'eau, qu'il vomit une fois, puis vomit son déjeuner.

La nuit passée, soif très vive; vomit à chaque prise d'eau de Vichy ou d'eau bicarbonatée; selles liquides.

Le matin, les vomissements se poursuivent; les selles se multiplient, aqueuses. On y trouve des fragments comparés par la mère à de la mie de pain. Enfin, vers 9 h 30, transformation brusque de l'état général qui motive l'hospitalisation.

A l'entrée, l'enfant est très abattu; il existe une hypotonie généralisée, les yeux sont creux, le visage douloureux. Température : 37°5. L'examen viscéral est négatif. On note une rhinopharyngite.

Les explorations biologiques montrent :

Glycémie : 0,85 %.

Urée sanguine : 1,20.

Réserve alcaline : 70 volumes.

Culot urinaire normal :

albumine = 0; sucre = 0; acétone = + + +.

Formule sanguine :

G.R. = 4.400.000

G.B. = 7.120

Hb = 77 %; V.G. = 0,87

dont : poly.neutro.	67	} 67 %
éosino.	0	
baso.	0	
mono.	4	} 33 %
lympho.	29	

Traitement : goutte-à-goutte intraveineux de sérum glucosé isotonique, sérum glucosé hypertonique, méthionamine injectable. Extrait hépatique sous cutanée. Cocarboxylase intraveineuse. Paquets de Marfan par la bouche.

Le deuxième jour, l'aspect de l'enfant ainsi que les troubles digestifs se sont améliorés; il n'existe plus que des traces d'acétone dans les urines, mais la température est à 39° et incite à la pénicillinothérapie.

En cinq jours, la température est revenue à 37° tandis que la guérison semble complète.

Ajoutons que sur six frères et sœurs, l'un, âgé de sept ans, a fait plusieurs grosses crises d'acétone avec vomissements, un autre, âgé de

onze ans, est également sujet aux mêmes crises avec chaque fois des vomissements moins nombreux mais un abattement plus grand.

En résumé, dans une famille où deux enfants ont déjà fait des accès de vomissements acétonémiques, à l'occasion d'une rhino-pharyngite se déclenche, chez un garçon de trois ans, une crise de vomissements suivie bientôt de selles aqueuses et d'une aggravation brusque de l'état général. Guérison.

La réserve alcaline est, là encore, un peu forte.

OBSERVATION N° 44.

Jacques R..., quatre ans et demi.

Hospitalisé du 25 décembre au 29 décembre 1951.

Grossesse normale, mais accouchement prématuré de trois semaines; présentation de l'épaule; a crié au bout de trois quarts d'heure.

Nourri au sein, complété au bout de un mois par du lait condensé sucré; conserve une tétée jusqu'à deux ans.

Croissance pondérale et développement psychomoteur normaux.

Bonne santé jusqu'ici, mais vomissements faciles et diarrhées fréquentes.

Six frères et sœurs bien portants; parents en bonne santé.

Quinze jours avant, avait vomi toute la matinée.

Depuis quelques jours, tousse un peu, a la bouche sèche.

Dans la nuit du 21 décembre, vomit son dîner et présente de nombreuses nausées. Au matin, température à 37°2.

Dans l'après-midi, reprise des vomissements.

Acétonurie constatée le 23 décembre. L'enfant se plaint alors du ventre; une appendicite est éliminée.

Dans la soirée, diarrhée liquide verte.

Le 24 décembre, sensation de soif intense; boit 4 litres, tant d'eau de Vals que d'eau sucrée et bicarbonatée. Les vomissements se poursuivent, du reste ininterrompus; ils sont accompagnés de diarrhée aqueuse.

Puis, aggravation subite de l'état général qui motive l'hospitalisation à 2 heures du matin dans la nuit de Noël.

A l'entrée, état des plus alarmants avec traits tirés, yeux excavés, adynamie profonde, déshydratation marquées, langue très sèche. La température est à 38°5. Examen viscéral négatif, hormis une rhino-pharyngite banale.

Les examens spéciaux révèlent :

Glycémie : 0,70.

Urée sanguine : 0,27.

Culot urinaire normal :

albumine = 0; sucre = 0; acétone = + + +.

Réserve alcaline non observée.

Le traitement comporte : sérum glucosé isotonique et hypertonique en goutte-à-goutte intraveineux plus cocarboxylase; méthionamine, extrait hépatique, syncortyl.

Le 25 décembre, tableau légèrement amélioré, mais acétonurie + + +.

Le 26, l'acétonurie est moins considérable; l'enfant ne vomit plus, pas de selles.

Le 29, guérison complète.

En résumé, chez un garçon de quatre ans et demi, première crise de vomissements avec acétonurie, bientôt accompagnée de diarrhée liquide puis d'aggravation subite de l'état général. Guérison.

OBSERVATION N° 45.

René K..., deux ans et demi.

Hospitalisé du 15 janvier au 22 janvier 1952.

La mère subit une opération sur le col de l'utérus six mois avant la grossesse (électrocoagulation ?).

Grossesse normale, mais accouchement par césarienne.

Poids à la naissance : 4,250 kg.

Jusqu'à six mois, vomissements spasmodiques, qui imposent l'emploi d'épaississants.

Les vomissements cessent avec la première bouillie, mais gros retard pondéral puisqu'à six mois il ne pèse que 4,500 kg.

Depuis, l'enfant n'est jamais malade, réserve faite d'une bronchite, il y a un mois et demi, suivie jusqu'à ces derniers temps de perte de l'entrain et de l'appétit.

Parents bien portants. Un frère de huit ans, bien portant, n'a jamais vomi; a fait une adénite cervicale bilatérale il y a deux ans.

Depuis huit jours, la mère garde en pension chez elle le bébé de sa belle-sœur. L'enfant en conçoit de la jalousie et, vendredi soir 11 janvier, alors qu'il est habituellement calme, affectueux, qu'il ne pleure jamais, il fait coup sur coup — et pour la première fois — deux vraies colères, se roulant à terre et refusant d'aller se coucher.

Le samedi 12, anorexie à peu près complète; mais semble avoir très soif.

Premier vomissement samedi soir. Nouveaux vomissements dans la nuit, pendant laquelle l'odeur d'acétone est constatée.

Traitement : bicarbonate, camphre, belladone, gardénal, un demi-suppositoire de surparine.

Du dimanche après-midi au lundi matin, amélioration des vomissements qui ont presque cessé, mais la soif persiste et l'acétone est retrouvée dans les urines.

Lundi soir, reprise des vomissements, avec apparition de diarrhée qui s'aggrave dans la nuit.

Mardi matin, 15 janvier, effondrement de l'état général qui motive l'hospitalisation.

A l'entrée, état très grave avec abattement profond, yeux cernés, déshydratation importante.

On note une certaine raideur du rachis qui a attiré l'attention du médecin traitant.

Vomissements et diarrhée liquide se poursuivent.

Les examens spéciaux montrent :

— dans le L.C.R. :

albumine = 0,21

cytologie = 12 éléments

glucose = 0,65

— dans le sang :

glycémie = 2,40

urée = 0,75

réserve albumine = 81 volumes

— dans les urines :

culot urinaire normal :

albumine = 0

sucres = 0

acétone = ++

Formule sanguine :

G.R. = 4.325.000

G.B. = 5.360

V.G. = 1

dont : poly. neutro.	56
éosino.	1
lympho.	38
grands mono.	4
plasmocyte	1

La cuti-réaction sera négative.

D'emblée, le malade est placé sous perfusion et reçoit : sérum glucosé et salé isotonique, sérum bicarbonaté, méthionamine, cortine, vitamines B, C, PP; puis, après connaissance du chiffre de glycémie et tandis que l'état semble empirer, novocaïne, cocarboxylase, 5 unités d'insuline répétées à plusieurs heures de distance.

Quelque temps après la deuxième injection, on est en présence d'un coma complet entrecoupé de convulsions, avec respiration superficielle, pouls à 160, réflexes vifs, babinski bilatéral.

La glycémie, demandée d'urgence, n'est qu'à 0,80, mais l'injection intra-veineuse de sérum sucré hypertonique est suivie d'une reprise immédiate de la conscience.

On continue à passer sérum glucosé et salé, sérum de Ringer, extraits corticaux et tonicardiaques pendant vingt-quatre heures.

Amélioration progressive, réalimentation, guérison en trois jours.

En résumé, chez un garçon de deux ans et demi, crise de vomissements acétonémiques secondairement suivie de diarrhée liquide et d'aggravation de l'état général.

Une glycémie élevée incite à faire un traitement insulinique qui amène des accidents d'hypoglycémie.

Resucrage. Guérison.

On notera dans cette observation que les accidents ont coïncidé plus avec une variation brusque de la glycémie qu'avec une hypoglycémie véritable, puisque le chiffre n'a pas baissé au delà de 0,80.

Remarquons également : une réserve alcaline élevée, le rôle déclenchant, semble-t-il, de circonstances psychologiques particulières.

B. — *SIGNES ET EVOLUTION* *DE L'ACETONEMIE MALIGNE*

Il n'est pas nécessaire d'allonger la liste des observations pour citer d'autres cas semblables.

Les grands traits de l'acétonémie maligne peuvent dès maintenant se tracer comme suit :

L'accès grave débute avec toutes les apparences de la banalité; rien ne permet, à ce stade, d'en prévoir l'évolution.

C'est là un fait bien connu du médecin praticien qui, plus d'une fois, s'est laissé porter à un optimisme naturel au début d'une crise, pour être ensuite rappelé d'urgence devant l'un des tableaux dramatiques décrits plus haut.

Nous avons insisté sur le terrain à propos des formes mortelles : dyshépatie, arthritisme, certes, mais surtout neuro-labilité et instabilité endocrinienne, en réalité simple exagération d'un des principaux caractères de l'enfance.

Nous avons également signalé la prédominance des garçons sur les filles parmi les enfants gravement atteints.

L'âge de prédilection nous a paru être trois ou quatre ans.

Quant aux causes déclenchantes, elles ne semblent pas avoir de rapport avec la gravité de l'accès :

— tantôt une rhino-pharyngite, une amygdalite, une angine;

— tantôt un excès alimentaire, un mets pour lequel l'enfant présente une intolérance notoire, un aliment avarié ou mal adapté au jeune âge. Les causes alimentaires viennent toujours les premières à l'esprit du médecin et de la famille;

— tantôt rien; c'est alors qu'une enquête soigneuse peut ramener une cause psychologique, un choc émotif — dont nous avons de nombreux exemples :

— Observations n^{os} 39, 45.

— Observation W..., cinq ans (n^o 46) :

fillette exposée, alors qu'elle rentrait tard le soir avec ses parents au spectacle terrifiant d'une ivresse aiguë. Vomissements acétonémiques le lendemain.

— Observation Br..., sept ans (n^o 47) :

corrigé et privé de dessert pour une incartade. Vomissements acétonémiques le lendemain.

— Observation N..., sept ans (n^o 48) :

père décédé. Vomissements acétonémiques le lendemain de l'enterrement.

— Observations courantes d'enfants pris de vomissements acétonémiques la veille ou le jour d'une grande fête ou d'un événement important.

— Observation de R.-E. STEEN (Dublin) qui, à l'origine des vomissements périodiques, de l'entérocolite muco-membraneuse de la migraine, de l'asthme et d'autres affections réunies sous le titre de maladies cycliques, souligne l'importance de facteurs psychologiques tels « une jalousie, un effort scolaire émotionnant, une réception d'anniversaire, une première visite au théâtre ou le choc de quelque accident trivial ».

Donc, en commun avec les crises banales, circonstances déclenchantes de nature somatique ou psychique.

Nous ne décrirons pas la triade symptomatique habituelle :

— odeur acétonique de l'haleine,

— vomissements,

— acétonurie,

dont les caractères, au début, sont ceux de la crise commune. Par contre, la soif intense qui conduit l'enfant à absorber plusieurs litres nous a paru manquer rarement dans les premières heures des crises sévères, et semble revêtir de ce fait un caractère particulier.

En fait, les signes de gravité apparaissent secondairement, après un délai de quelques heures à quelques jours, souvent même après une accalmie (observation n° 45), réalisant une évolution en deux temps. Ils sont de deux ordres : digestifs et nerveux.

1° LES TROUBLES DIGESTIFS.

Parmi les troubles digestifs à l'origine d'un tableau d'acétonurie maligne, figurent en premier lieu des vomissements incessants, hydriques à chaque tentative de réhydratation buccale, rejet de l'eau ou du sérum ingéré, mais aussi rejet de liquide vert porracé, surtout, vomissement marc de café.

Ces hématomèses, plus fréquentes à mesure que l'état s'aggrave, comportent un pronostic redoutable par le degré d'atteinte du système neuro-végétatif qu'elles dénotent.

La diarrhée d'apparition secondaire prend souvent également un caractère fâcheux quand il s'agit de selles hydriques émises en jet en même temps que des vomissements aqueux après chaque tentative de liquide.

Imgard SCHARFF a comparé ces émissions à de l'eau de riz, « liquide trouble, blanchâtre, dans lequel flottent de petits flocons blancs », et en fait « le signal de la catastrophe ». « Dans tous les cas où ce symptôme alarmant est survenu, nous avons été incapables d'empêcher l'issue fatale », dit-il.

Il semble que nous ayons été plus heureux puisque, dans l'observation n° 43 notamment, la mère a constaté elle-même des selles d'aspect comparable, avec présence de fragments lui rappelant la mie de pain. Et, cependant, l'évolution s'est faite vers la guérison.

Mais une certitude demeure, c'est l'extrême gravité de ces évacuations alvines où flottent des fragments de mucus intestinal.

2° LES TROUBLES NERVEUX.

Les troubles nerveux, qui confèrent également parfois un aspect particulier à l'accès grave, ont été décrits avec plus de détails.

MARFAN, dans sa Monographie (1926), signale la céphalée mais aussi des convulsions observées par MIRALLIÉ, OELNITZ, COLLET et par lui-même.

MOURIQUAND et CARNOT ont consacré une étude à la forme léthargique.

La thèse de ROSSIER dresse un tableau plus complet et distingue des « formes convulsives et comateuses » et des « formes encéphalo-méningées » :

- dans les premières, des convulsions, un coma brusque d'aspect résolutif, accompagnent un accès de vomissements, ou parfois alternent avec lui;
- dans les secondes, associés ou alternant avec des vomissements typiques, surviennent une torpeur progressive ou des signes méningés avec raideur de la nuque et signe de Kernig.

Enfin, Cl. LAUNAY décrit dans *Pédiatrie* (1949) des « crises acétonémiques à symptomatologie encéphalitique », chez une fillette de cinq ans, notamment dont les troubles ont complètement disparu par simple traitement hépato-digestif.

Il est élémentaire de distinguer ces troubles nerveux des différents symptômes neurologiques rencontrés au cours d'une affection quelconque du névraxe avec acétonémie, telles méningite, tumeur cérébrale, encéphalite, encéphalo-myélite (cas de MM. Julien MARIE, R. MALLET et J. SALET, 1941).

Mais, qu'il s'agisse de convulsions, de coma brusque, de léthargie ou de torpeur progressive, on ne saurait nier la gravité de tels accidents d'autant que troubles digestifs et troubles

nerveux contribuent souvent de pair à renforcer l'allure dramatique des acétonémies malignes.

On est alors en présence d'un enfant au teint terreux, très légèrement cyanosé, aux traits tirés, aux yeux enfoncés. Le regard fixe exprime une grande lassitude. Les globes oculaires sont hypotoniques. L'exsiccose est en rapport avec l'intensité de la diarrhée et des vomissements. Le dernier rejet noirâtre colore encore les dents ou la commissure de la bouche. La langue est sèche. Il existe une torpeur extrême, entrecoupée par instants de convulsions. Une discrète raideur méningée n'est pas exceptionnelle. La température est variable, mais le pouls est rapide, la respiration superficielle et suspirieuse.

L'abdomen est normal, le foie un peu gros, le reste de l'examen viscéral sensiblement normal.

L'interrogatoire rapporte que les troubles ont débuté, chez un enfant bien portant, par une crise banale de vomissements acétonémiques, qu'au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures est apparue une diarrhée grave bientôt suivie d'un effondrement cataclysmique de l'état général pour lequel le petit malade a été hospitalisé en toute hâte, bien que les vomissements se soient un peu espacés. Enfin, le résultat des examens biologiques complète le tableau clinique :

— Le chiffre d'urée est élevé dans la règle.

Il s'accompagne d'un culot urinaire normal et pose le problème des azotémies extra-rénales dans lesquelles la chloropénie joue un rôle mais aussi, nous le verrons, un mécanisme compensateur de l'hypoglycémie à détermination endocrinienne.

— La glycémie est souvent basse, mais il nous a paru légitime de distinguer l'acétonémie maligne des accès d'hypoglycémie paroxystique.

Dans les observations rapportées plus haut, l'hypoglycémie n'a jamais été très basse; bien plus, elle ne s'est jamais montrée constante, et l'hyperglycémie parfois rencontrée reflète probablement l'instabilité glycémique de ces enfants au même titre que l'hypoglycémie.

— La réserve alcaline, de même, n'a pas toujours été basse. ROSSIER, dans sa thèse, signale que l'acidose peut manquer. « Dans les vomissements abondants, les grosses déperditions de HCl dues aux vomissements tendent à l'alcalose; il y a donc antagonisme entre celle-ci et l'acidose du début. C'est ce qui explique que les signes d'acidose si marqués au début des crises puissent s'atténuer et disparaître au décours de certaines crises. La coexistence de tétanie, relatée dans quelques cas (UFFENHEIMER, GEHRT, MIKALOWSKI), et observée une fois par nous est, dès lors, un fait qui ne saurait surprendre. »

Plus récemment, des crises tétaniques ont été également retrouvées par MENUT et par LEBON (observations n^{os} 31 et 34).

Enfin, nos observations n^{os} 42, 43 et 45 comportent un chiffre élevé de réserve alcaline.

Mais une remarque s'impose ici, soulignée par AZERAD à propos de l'acido-cétose diabétique. Non seulement la déperdition de chlore par les vomissements augmente la réserve alcaline et le pH, mais de plus « certaines conditions circulatoires (état de shock, troubles de la circulation cérébrale) peuvent entraîner une réponse défectueuse des centres respiratoires à la stimulation par l'acidose, d'où absence d'hyperventilation et accumulation de CO^3H^2 ; et comme le pH dépend, en fait, du rapport $\text{CO}^3\text{H}^2/\text{CO}^3\text{NaH}$, il y a acidose plus marquée avec réserve alcaline peu abaissée ».

Notre enfant est visiblement dans un état de sidération comparable à l'état de shock; son centre respiratoire répondant mal, il accumule l'acide carbonique et augmente sa réserve alcaline.

Le taux de cette dernière est donc moins précieux que le chiffre du pH sanguin pour évaluer le degré d'acidose, et l'acidose n'est pas proportionnelle à la cétose que seule, en définitive, peut mesurer le dosage des corps cétoniques.

Ces considérations théoriques aboutissent à deux conclusions pratiques :

- nécessité de rechlorurer les malades;
- prudence dans l'administration de sérum bicarbonaté ou d'alcalins.

— L'étude du L.C.R. imposée par de graves signes nerveux quels qu'ils soient, nous a toujours paru biologiquement normale et la découverte d'une anomalie dans la cytologie ou l'albuminorachie devra orienter vers le diagnostic d'acétonémie secondaire qui sort du cadre que nous avons voulu donner à l'acétonémie maligne.

Par contre, on sait que, dans le L.C.R., l'acétone peut être mise en évidence au même titre que dans le L.C.R. du coma diabétique. L'extrême diffusibilité de l'acétone laisse prévoir, du reste, qu'elle passe dans le L.C.R. des formes bénignes aussi bien que dans celui des formes graves ou méningées où elle a surtout été étudiée (MURATET et MEMBRAT) (*).

— Dans les urines, des traces d'albumine sont rarement retrouvées. Le sucre peut passer, en fin de traitement glucosé, mais nous ne saurions parler d'éventuelles modifications du seuil d'élimination urinaire, faute de cas cliniques à l'appui. L'acidité urinaire est grande. Les corps cétoniques se retrouvent par les différentes méthodes habituelles.

La quantité d'urines doit être notée.

— Enfin, en ce qui concerne la formule sanguine, nous n'avons pas retrouvé la leucopénie avec lymphocytose relative citée par MARFAN, mais tout au plus une formule normale avec une tendance à la leucocytose.

Tel est l'aspect schématique de l'acétonémie maligne. Classiquement, et aussi graves que soient les apparences, la guérison survient toujours, à quelques très rares exceptions près.

MARFAN décrit un tableau cholériforme avec déshydratation intense, vomissements noirâtres, hypotonie généralisée, et ajoute :

« Même quand l'accès a atteint ce haut degré, même quand il semble que le malade est mourant, la guérison est la règle, la mort tout à fait exceptionnelle. L'accès finit brusquement... »

(*) Voir plus loin le travail de NOVELLI et CERNUTI (1948) sur la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique aux corps cétoniques.

En réalité, un parallélisme doit être établi entre ce tableau et l'état neuro-toxique bien connu du nourrisson, qui s'en rapproche par plus d'un point : intolérance digestive, signes nerveux, atteinte neuro-végétative, caractère subit de la chute de l'état général, évolution foudroyante, lésions anatomiques même dans une certaine part. Or, on sait que le syndrome toxique ne guérit guère spontanément, et que son traitement est parmi les plus difficiles de la médecine infantile. Pourquoi les « crises d'acétonémies majeures », « syndrome malin cataclysmique », que **POUDEROUX**, ainsi que **BILLIOTTET** assimilent aux toxicoses suraiguës de l'enfance, que **BAMATTER** compare au syndrome malin type **REILLY**, seraient-elles plus réversibles ?

Quand un enfant est hospitalisé avec les signes de gravité décrits ci-dessus, il ne viendrait à l'esprit de personne d'attendre une résolution spontanée, ou même de minimiser l'effet de la thérapeutique énergétique qu'un tel état exige.

Certes, la plupart des acétonémies malignes guérissent sous l'effet du traitement, et même avec une rapidité qui pourrait paraître étonnante à qui méconnaîtrait les facultés de rétablissement de l'organisme infantile.

Le tube digestif mis au repos grâce à une perfusion veineuse, l'administration de sucre, la rechloruration, l'alcalinisation, l'adjonction d'extraits corticaux, d'analeptiques cardiovasculaires, de novocaïne, de substances lipotropes, sont rapidement suivis d'une diminution puis d'une disparition des vomissements; la diarrhée s'interrompt, les signes nerveux disparaissent et la guérison survient en six à huit jours.

Mais d'autres cas non traités, ou traités insuffisamment ou tardivement, parfois, malgré un traitement convenable, s'aggravent d'heure en heure. Un coma profond, avec alternatives de myosis et de mydriase, pauses respiratoires, hyperthermie, s'enrichit de convulsions, de troubles de la déglutition, d'abolition du réflexe cornéen, et la mort survient, dans le collapsus, trois ou quatre jours au plus après le début des troubles avec une fréquence non négligeable contredisant, semble-t-il, les données classiques. L'acétonurie nous a paru s'atténuer en période terminale.

Résumons les éléments du pronostic immédiat (LEBON) :

- la rapidité d'augmentation de volume du foie;
- l'apparition, au cours de la maladie, de diarrhée aqueuse, de convulsions, de coma;
- la disparition des vomissements coexistants avec un état grave;
- la notion d'hématémèses;

constituent autant de signes de gravité prémonitoires d'une évolution fatale, à moins que, sous l'action du traitement, la situation ne se redresse *in extremis*.

C'est alors un pronostic éloigné qui se pose. D'autres crises, et particulièrement d'autres crises graves, peuvent survenir. Un traitement hépato-digestif, des cures hydro-minérales à Vichy ou à Châtel-Guyon (MAUBAN, Louis VACHER, Mme CAILLIEUX-BALME), des conseils de régime, essaieront de les prévenir.

Enfin, les lésions histologiques rencontrées lors de l'étude anatomo-pathologique du cerveau de l'observation n° 39, nous conduisent à penser qu'après un accès grave, la guérison clinique parfaite pourrait s'accompagner de séquelles dégénératives discrètes, sensibilisant le sujet lors d'un accès ultérieur, et peut-être décelables sur un tracé électro encéphalographique (*).

(*) Nous n'avons trouvé qu'un cas de vomissements récurrents avec troubles électro encéphalographiques (L. GRAM, Oslo). En réalité, il s'agissait d'accès de vomissements accompagnés d'une cétonémie très basse et survenant après le début des accès. Les troubles électriques consistaient en une dyrythmie qui a permis à l'auteur d'assimiler les vomissements à un équivalent épileptique.

TROISIEME PARTIE

ESSAIS D'INTERPRETATION

Les faits ainsi décrits ne nous paraissent pas niables; ils correspondent étroitement à la réalité.

Mais la discussion commence avec l'interprétation qu'il convient d'en donner.

A. — EST-IL POSSIBLE D'ISOLER UNE ATTEINTE VISCERALE QUELCONQUE RESPONSABLE DE LA GRAVITE DES ACETONEMIES MALIGNES ?

Ou encore, de quoi meurent ces enfants quand, une fois de plus, l'autopsie ne révèle pas une lésion primitive ignorée, telle une tumeur cérébrale, une affection pancréatique ou sur-rénalienne, une appendicite, une méningite, etc...?

1° NOMBRE D'AUTEURS INCRIMINENT UNE ENCÉPHALITE.

Il existe en effet plusieurs observations d'encéphalites indiscutables accompagnées d'acétonurie, mais il suffit d'en considérer les détails pour voir à quel point elles diffèrent des faits que nous avons relevés.

— Observation de BABONNEIX et BLECHMANN, déjà citée (n° 9).

Chez un enfant de dix ans, au cinquième jour d'un accès de vomissements avec acétonurie survient une hémiplégie droite avec aphasie, d'abord régressive puis persistante. Mort par broncho-pneumonie vers le quinzième jour.

— Observation citée par ROSSIER dans sa thèse (cas n° 1, Vigot, éditeur, p. 89).

Un enfant de six ans « se présente d'abord comme atteint de vomissements périodiques avec acétonémie de l'aspect le plus classique, puis des signes neurologiques encéphalo-méningés sont apparus et, après une évolution de plusieurs mois marquée par une poussée fébrile et plusieurs nouvelles crises, la mort est survenue ».

— Observations de MM. Julien MARIE, R. MALLET et J. SALET.

« Un enfant de deux ans et six mois présente, au début d'une encéphalo-myélite sévère, quelques rares vomissements et surtout une acétonémie caractérisée par l'odeur aromatique de l'haleine et la présence dans les urines de quantités importantes d'acide diacétique et d'acétone...

Le syndrome neurologique est difficile à classer avec précision; l'étendue des territoires paralysés, l'existence de myoclonies, d'une torpeur importante, de céphalée, de signes cliniques et humoraux de réaction méningée, montrent l'extrême diffusion des lésions anatomiques; celles-ci ont intéressé tout l'axe cérébro-spinal, et le diagnostic d'encéphalo-myélite à virus neurotrope inconnu avec réaction méningée, malgré son imprécision, nous paraît correspondre à l'observation clinique. » L'évolution s'étendant sur plus de un mois, s'est terminée par la guérison.

Nous sommes loin des accès graves de vomissements périodiques, avec leurs antécédents d'acétonémie, l'absence de signes biologiques de réaction encéphalo-méningée, l'évolution foudroyante.

Certes, bien des cas — comme le pense Julien MARIE — sont difficiles à classer avec netteté, et la fréquence des vomissements acétonémiques chez l'enfant au cours des affections encéphaliques « doit conduire, en présence de tout accès grave,

à rechercher l'existence de symptômes, mêmes discrets, d'atteinte du névraxe ». Mais lorsque ceux-ci manquent — même lors de la vérification anatomique — force est de s'en tenir au diagnostic d'acétonémie primitive mortelle.

Enfin, un dernier argument permet, à notre avis, d'éliminer le rôle d'une encéphalite dans l'étiologie de cette dernière, c'est l'aspect histologique du cerveau qu'il nous a été donné d'étudier dans l'observation n° 39, lésions dégénératives intenses et diffuses des éléments neuro-ganglionnaires du type toxique dont l'image écarte toute hypothèse de processus encéphalitique.

On ne saurait trop insister sur l'intérêt de ce dernier fait et sur la nécessité de le confirmer par l'étude systématique du cerveau dans les cas à venir.

2° D'AUTRES AUTEURS EXPLIQUENT LES SYMPTOMES GRAVES ET MÊME LA MORT PAR INSUFFISANCE HÉPATIQUE AIGUE.

On sait qu'une infiltration graisseuse du foie a été retrouvée chaque fois qu'une autopsie a été pratiquée.

LEBON, à la suite de ses observations, propose le diagnostic d'hépatite grave étayée par plusieurs arguments :

1° Caractère épidémique : dans le même quartier de la ville, coexistence de ces formes mortelles avec des formes bénignes et avec des hépatites ictérigènes banales à type d'ictère catarrhal. Ce caractère épidémique devait être souligné la même année, aux journées pédiatriques et thermales de Clermont-Ferrand, par MM. SADOURNY et TUFFERY;

2° Existence fréquente d'une neutropénie avec lymphocytose. En réalité, ce type de formule est loin d'être constant, nous l'avons vu;

3° Notion d'une amélioration préterminale, qui serait dans la note des maladies à virus, parfois de certains ictères;

4° Signes d'atteinte rénale, évoquant une hépato-néphrite;

5° Echec de la pénicillinothérapie .

En fait, ces observations citées, et mise à part une certaine albuminurie, il est rarement fait mention d'une atteinte rénale que l'hyperazotémie ne suffit pas à affirmer. Qu'un virus résistant à la pénicilline puisse déclencher une épidémie de vomissements acétonémiques de gravité variable en touchant aussi bien, du reste, le foie que le rhino-pharynx ou le système nerveux, cela est certain, mais il n'y a pas là la preuve d'une hépatite grave.

Quant à l'existence d'hématémèse, ou même d'un véritable syndrome hémorragique, l'état toxique, avec son profond désordre neuro-végétatif, en est probablement responsable au premier chef, avant l'insuffisance hépatique.

Enfin, le degré de stéatose hépatique trouvée à l'autopsie n'est pas toujours précisé; surcharge, infiltration graisseuse ou dégénérescence massive ne sont pas décrites en détail, ce qui empêche en partie d'évaluer le rôle du foie dans l'évolution fatale. Tout au plus doit-on rapprocher cet aspect de la stéatose hépatique rencontrée au cours des états toxiques du nourrisson, et souligner l'analogie entre les discussions qui se posent à la fois dans l'un et l'autre cas.

On sait, que pour JULIEN MARIE, la dégénérescence du foie est une lésion essentielle de tout état toxique qui dure; il faut y voir la cause majeure des évolutions graves et mortelles.

C'est une lésion indépendante primitive qui s'explique par l'origine entérale de l'état toxique, à moins qu'un trouble de la fonction lipocaique du pancréas n'en soit la cause.

Tandis que pour LEVÊQUE, la dégénérescence graisseuse totale du foie n'est pas une lésion habituelle de l'état neuro-toxique, on l'observe par période, comme si elle était le fait d'une épidémie spéciale, peut-être une maladie à virus spécifique.

Son étiologie est commune à l'état toxique.

C'est une lésion neurogène réflexe due à une atteinte primitive de l'encéphale qui ne manque jamais.

La dégénérescence peut apparaître au cours d'états toxiques qui n'ont duré que quelques heures.

Ne peut-on voir, dans cette deuxième interprétation, une explication des faits ci-dessus dans lesquels l'atteinte hépatique serait d'origine neurogène réflexe, déclenchée par un mécanisme neuro-endocrinien à point de départ encéphalique, et sous l'influence d'une agression variée infectieuse virale, psychologique, digestive ou allergique... Nous espérons pouvoir apporter dans la suite quelques fondements à cette opinion; mais, avant de conclure sur le rôle indéniable de la stéatose hépatique parmi les facteurs de gravité de la maladie, un autre élément doit être envisagé : l'hypoglycémie.

3° POUR BEAUCOUP D'AUTEURS, LA PLUPART DES SIGNES
NERVEUX ACCOMPAGNANT LES ACCÈS DE VOMISSEMENTS
ACÉTONÉMIQUES, RELÈVERAIENT D'UNE HYPOGLYCÉMIE.

Celle-ci est du reste considérée par certains comme l'un des signes constants de la crise banale. Pour ROSS et JOSEPHS, GRIFFITH, Robert DEBRÉ, Julien MARIE et FONT-RÉAUX, l'hypoglycémie serait pratiquement toujours présente, tout au moins au début de l'accès.

LELONG tend à confirmer cette opinion et FANCONI ainsi que SCHIFF font de l'hypoglycémie le substratum de l'affection par l'intermédiaire de poussées d'hyperinsulinisme.

De telles conceptions ne paraissent pas être en accord avec les chiffres relevés tant dans les observations mortelles que dans les observations graves citées plus haut, où l'hypoglycémie fait souvent défaut, quand elle n'est pas remplacée par de l'hyperglycémie.

ROSSIER, relatant son expérience personnelle, s'inscrit également contre cette opinion en disant « que des accès authentiques et violents peuvent s'accompagner d'une glycémie normale ou même augmentée ». Il a pu même faire baisser le taux du sucre, chez des enfants sujets à l'acétonémie, au moyen du jeûne ou de régime déséquilibré, sans déclencher des accès, il ajoute du reste, que la formation du glycogène ne paraît pas être perturbée et, qu'en définitive, c'est « la production

de corps cétoniques en excès qui semble être le trouble fondamental, initial ».

Enfin, MARFAN lui-même oppose les résultats trouvés par KERLEY et BERMAN à ceux trouvés par ROSS et JOSEPHS.

Certes, l'intensité des troubles nerveux n'est pas toujours parallèle au degré d'abaissement du sucre, que l'enfant paraît même supporter remarquablement dans certains cas.

Les troubles nerveux sont peut-être plus en rapport avec une variation brusque du taux de la glycémie qu'avec un chiffre très bas (Pr. CATHALA). Enfin, ils sont favorisés par une disposition particulière attendant au terrain.

Par ailleurs, l'hypoglycémie peut être fugace et passer inaperçue, mais il faut bien avouer que, lorsqu'elle existe, on la trouve de façon évidente, comme c'est le cas dans les exemples d'acidose hypoglycémique étudiés par MARANON ou par MM. CATHALA, BRISKAS et Mademoiselle LORAIN. Nous avons nous-mêmes publié avec notre Maître VESLOT une observation de coma hypoglycémique avec acétonémie chez un enfant de sept ans.

Ces faits sont bien réels, mais ils nous paraissent devoir être distingués des acétonémies malignes. MARFAN insiste lui-même sur les différences entre les vomissements acétonémiques et le syndrome d'hypoglycémie où manquent les troubles digestifs et où l'abaissement du sucre sanguin domine le tableau de très loin par son intensité : 0,32 dans le cas de CATHALA; 0,35 dans le nôtre. La théorie qui interpréterait les vomissements acétonémiques comme la forme digestive de l'acidose hypoglycémique n'expliquerait certainement qu'une partie des faits. Il est aussi vrai que l'hyperinsulinisme fonctionnel donne tantôt des vomissements acétonémiques, tantôt des troubles nerveux, qu'il existe des vomissements acétonémiques bénins ou malins sans hypoglycémie.

Enfin, un dernier argument minimisant le rôle de l'hypoglycémie peut être tiré de l'étude des lésions histologiques déterminées par l'hypoglycémie sur l'encéphale.

Ces dernières sont bien connues; elles ont fait l'objet de nombreuses recherches sur l'animal après administration d'insuline, ainsi que sur l'homme après coma insulinique involontaire ou après une insulino-thérapie malheureuse pour schizophrénie.

SIGWALD, dans sa thèse (Paris, 1952), cite les travaux de WOHLWILL. Jacqueline BARTHÉLÉMY, dans sa thèse (Lyon, 1942-43), s'étend plus longuement sur les lésions anatomiques, cliniques et expérimentales.

KLEYNTJENS, VERNIORY et STOUPEL, récemment, à propos des séquelles électro-encéphalographiques des comas hypoglycémiques, résument les lésions encéphalitiques qu'ils assimilent, après de nombreux auteurs (BAKER), aux aspects histologiques causés par l'anoxémie.

Or, ces lésions réalisent bien, comme dans le cas que nous avons étudié, une dégénérescence plus ou moins accentuée portant sur les noyaux, le protoplasme et les prolongements des cellules ganglionnaires cérébrales, mais il s'y ajoute une prolifération généralisée, particulièrement marquée autour des vaisseaux et jointe à des lésions vasculaires, petits foyers de ramollissement, dilatation extrême des gaines de Wirchow-Robin.

Réactions gliale et vasculaire manquent absolument dans notre cas.

4° SI DONC L'ACÉTONÉMIE MALIGNE NE MEURT PAS D'UNE ENCÉPHALITE à proprement parler, si la sténose hépatique ne fait que contribuer — à un degré variable — à la gravité de certains accès, s'il est difficile de faire la preuve de l'hypoglycémie dans le déterminisme des troubles ou dans l'étiologie des lésions histologiques cérébrales rencontrées, *il est logique de reprendre l'étude de la toxicité des corps cétoniques*, afin d'en évaluer le rôle exact, tant dans le déroulement de l'évolution que dans les lésions anatomiques.

Actuellement reconnue minime, la toxicité des corps cétoniques a surtout été étudiée à propos du diabète. Avec BOULIN, on peut dire que dans un premier temps le coma diabétique a été attribué à l'acétone (KAULICH); dans un deuxième

temps, il a été attribué à l'acide diacétique (VON JACKS); dans un troisième temps a été souligné le rôle de l'acide β oxybutyrique (MINKOWSKY et KULZ).

Marcel LABBÉ et VIOLLE, confirmant les expériences de WALTER, montrèrent alors que l'acidité à elle seule jouait le plus grand rôle dans le déterminisme des troubles, mais que le butyrate de soude comportait néanmoins une toxicité certaine.

BOULIN, relatant les expériences de Marcel LABBÉ, cite comme dose léthale chez le lapin, par kilo d'animal :

1,59 gr d'acide β oxybutyrique

6,25 gr d'acide β oxybutyrique neutralisé par la soude.

DEGREZ et SAGGIO arrivent au même résultat, chez le lapin également, en employant la voie veineuse et des solutions diluées rendues isotoniques par addition de Cl Na :

- la toxicité de l'acétone est faible : dose mortelle par kilo d'animal : 4,353 gr;
- la toxicité de l'acide diacétique est double : dose mortelle par kilo d'animal : 2,174' gr;
- la toxicité de l'acide β oxybutyrique est triple : dose mortelle par kilo d'animal : 1,590 gr.

VALDIGUIÉ, dans sa thèse (Toulouse, 1933-34), donne d'autres chiffres, mais concernant le chien.

Dose toxique par kilo d'animal :

— pour l'acétone : 3 à 4 gr (ALBERTONI);

— pour l'acide butyrique : 3,2 à 3,6 gr (EHRMANN).

Enfin, Guy TARDIEU, dans sa thèse (Paris, 1942) injecte de l'acétone chez le chien après trépanation bilatérale et introduction d'une aiguille dans chaque ventricule latéral.

« Le liquide traverse ainsi chacun des trous de Monroe et sort de l'aiguille opposée après avoir fait un lavage du troisième ventricule qui, à aucun moment, n'a été touché directement ». Avec l'acétone au 1/10^e, le chien reste normal; l'action de l'acide diacétique et de l'acide B oxybutyrique n'a pas encore été étudiée.

La faible toxicité des corps cétoniques ressort donc de ces données. La discrétion de leur rôle toxique s'affirme encore davantage si on considère combien ces doses sont loin des taux rencontrés en clinique, même dans les plus fortes acido-cétoses. Mais, du même coup, s'expliquent difficilement les lésions cérébrales trouvées dans notre observation.

Aussi d'autres faits, cités par VALDIGUIÉ, nous paraissent-ils revêtir un certain intérêt.

1° Chez un chien de 17 kg, l'auteur injecte par voie intraveineuse : 35 cm³ d'acétone dilués dans 300 cm³ de sérum physiologique. Au bout de cinq heures l'animal est sacrifié et le dosage de l'acétone est pratiqué dans chaque organe.

Les dosages sont les suivants :

Organes	Acétone en g p. 1.000
Rein	0,174
Poumon	0,160
Foie	0,221
Muscle	0,030
Cœur	0,035
Rate	0,249
Pancréas	0,148
Cerveau	0,422
Sang (saphène)	1,881
L.C.R.	1,112

d'où il ressort que le cerveau est l'organe qui fixe le plus d'acétone.

2° Chez un chien de 12 kg, 18 mg (soit 1,5 mg par kg) de cyanure de Hg, dilués dans 30 cm³ de sérum physiologique, réalisent une néphrite mercurielle.

Quatre jours après, 24 cm³ d'acétone sont injectés dans 200 cm³ de sérum physiologique.

Le lendemain midi, l'animal meurt, et l'acétone est dosée dans tous les organes. Les chiffres sont les suivants :

Organes	Acétone en g p. 1.000
Sang	0,48
Bile	0,236
Rein	0,984
Foie	0,702
Poumon	0,728
Cerveau	0,842
Muscle	0,082
Pancréas	0,767

La quantité d'acétone dans le sang est à peu près celle que produirait une injection égale chez un animal sain, mais l'acétone — non éliminée par suite de l'insuffisance urinaire — s'est fixée sur les organes, et le cerveau, avec le rein cette fois, vient encore en tête par la quantité d'acétone qu'il renferme, laissant derrière lui le foie et le poumon.

L'affinité du cerveau pour l'acétone paraît donc certaine; elle s'explique probablement, du reste, par la texture chimique de l'organe.

Dans la faible mesure où l'expérimentation se superpose à la clinique, ces derniers faits méritaient d'être rapprochés de notre observation. Nous ne connaissons pas le taux d'acétonémie chez la plupart des malades cités, mais ne peut-on supposer que la quantité d'acétone fixée sur les organes — et notamment sur le cerveau — a été chaque fois considérable, expliquant alors des lésions irréversibles du type de celles qu'il nous a été donné de rencontrer ?

Enfin, avant de quitter le chapitre de la toxicité des corps cétoniques, un dernier rapprochement doit nous retenir. C'est l'aspect histologique du cerveau de malades morts au terme d'un coma diabétique pur. L'anatomo-pathologie de tels cerveaux a été assez peu étudiée, et c'est dans la thèse de TARDIEU que sont rassemblés les principaux cas connus, ainsi que les observations personnelles de l'auteur.

« L'étude histologique, dit TARDIEU, nous a montré constamment dans la paroi latérale du troisième ventricule, dans

la substance grise péri-sylvienne et sous le plancher du quatrième ventricule, les lésions suivantes :

1° Il existe toujours des altérations vasculaires des vaisseaux qui sont gorgés de globules rouges et dont parfois l'endothélium est tuméfié.

2° Il existe toujours des lésions d'œdème tissulaire et cellulaires.

3° Les lésions nerveuses sont toujours présentes mais d'intensité variable, allant du simple œdème à la lyse complète.

4° Il n'est pas rare d'observer une leuco ou une érythrodiapédèse à travers les vaisseaux.

5° Il existe souvent une réaction gliale et des figures de satellitoses. Ces lésions prédominent dans les régions vitales. Il en existe d'ordinaire de plus discrètes dans le cortex. »

Un tel ensemble de lésions est encore loin de ce que nous avons trouvé, et une conclusion ferme reste difficile à poser.

1° Dans notre observation, la cétose prédominait-elle sur l'acidose, à l'inverse du coma diabétique ?

2° Ou s'agissait-il de substances toxiques distinctes des corps cétoniques et d'origine azotée par exemple, comme celles que l'on a pu incriminer dans le diabète (M. LABBÉ).

MARFAN supposait déjà que les vomissements acétonémiques pouvaient être la conséquence d'une intoxication par un corps ayant la double propriété d'être émétisant et de favoriser le dédoublement des graisses.

3° Ou enfin, les lésions cellulaires cérébrales d'origine X étaient-elles antérieures à la cétose, source même de celle-ci ?

Dans tous les cas, il est vraisemblable que l'acidose a ajouté ses lésions à celles de l'agent toxique, quel qu'il soit.

Au demeurant, s'il semble que les formes graves que nous avons décrites ne relèvent pas d'une encéphalite au sens propre du mot, si l'hypoglycémie, qu'on ne peut mettre en évidence, n'y joue pas le rôle principal, on ne saurait en attribuer la

malignité à la seule stéatose hépatique associée à l'intoxication par les corps cétoniques qui, on l'a vu, n'est pas négligeable. D'autres facteurs entrent certainement en jeu; on se trouve en présence de désordres métaboliques multiples, parmi lesquels : cétose, acidose, mais aussi hypochlorémie, hyperazotémie, etc., associées à de graves troubles neuro-végétatifs comparables au syndrome neuro-toxique du nourrisson.

Il importe de préciser le déroulement des faits.

Certains troubles métaboliques sont évidemment la conséquence de la diarrhée et des vomissements. Ils peuvent à eux seuls atteindre un stade irréversible à l'origine de la mort, mais l'acidocétose — qui reste le fait primordial — les a précédés. Elle a un rôle toxique indéniable. Elle peut avoir, par l'intermédiaire de la stéatose du foie, une origine centrale neuro-endocrinienne. Cette origine même, ou seulement le terrain, ou encore le terrain fragilisé par la poussée d'acétonémie, pourra être la cause d'un effondrement cataclysmique irréversible de l'organisme, analogue à ceux qu'il est courant de voir chez le nourrisson.

B. — SIGNIFICATION DE L'ACETONEMIE

Une interprétation de l'acétonémie dans la maladie des vomissements cycliques ne saurait s'établir sans connaître le taux physiologique des corps cétoniques dans les humeurs et sans avoir présent à l'esprit les différentes circonstances pathologiques susceptibles de s'accompagner d'une hypercétonémie.

1. LES TAUX NORMAUX.

Il existe à l'état normal des corps cétoniques dans le sang. Mesurés par la méthode de Krainich, DE TONI a trouvé chez quarante enfants sains des chiffres de corps cétoniques totaux allant de 1 à 2 mg % cm³ (maximum : 2,5 %). POLONOVSKI cite des chiffres de 0,015 g par litre, donnant une valeur pathologique aux taux supérieurs à 0,1 g jusqu'à 50 g et plus. Dans

les urines normales il existe de même des traces d'acétone : 0,01 g à 0,02 g (MAUBAN, cité par DEGREZ). VIOLET dans sa thèse indique les chiffres de 15 à 68 mg par vingt-quatre heures.

Enfin, dans le liquide céphalo-rachidien d'adultes normaux, NOVELLI et CERRUTI ont dosé les corps cétoniques au cours de leurs expériences de charge. L'une des moyennes établies porte sur 7 cas. Avant toute administration de drogue, les chiffres trouvés dans le sang et le L.C.R. ont été les suivants :

	mg %	
	Sang	L.C.R.
Acétone + acide acétylacétique	0,704	0,725
Acide β -hydroxybutyrique	1,839	1,732
Corps cétoniques totaux	2,543	2,457

Une autre moyenne, établie sur trois cas, donne des chiffres voisins :

Acétone + acide acétylacétique	0,602	0,563
Acide β -hydroxybutyrique	1,958	1,870
Corps cétoniques totaux	2,560	2,433

Après administration buccale d'acéto-acétate de soude les corps cétoniques du liquide céphalo-rachidien ont subi une augmentation légère à la seconde heure, plus forte à la quatrième heure au point de rejoindre le même niveau que les corps cétoniques du sang qui dans cette partie de leur courbe vont en diminuant vers une valeur de base.

Après une administration intra-veineuse d'acétone (3 cm³), il y a une augmentation du taux des corps cétoniques du liquide céphalo-rachidien mais beaucoup moins grande que l'augmen-

Il n'est pas dans nos intentions de décrire les techniques qui permettent ces mesures, ni même de reprendre les réactions classiques montrant la présence des corps cétoniques dans les urines; toutefois, la nouvelle méthode rapportée récemment par LESTRADET nous paraît devoir être signalée en raison de sa simplicité, de sa spécificité, du peu d'urine qu'elle exige et de l'approximation quantitative qu'elle fournit.

tation correspondante des valeurs sanguines avec un maximum à la deuxième heure et une tendance à la normalisation à la quatrième.

Après administration intra-veineuse de B oxybutyrate de soude (10 g) les corps cétoniques du liquide céphalo-rachidien ne subissent pas de variation.

Donc, non seulement il existe de faibles quantités d'acétone dans le L.C.R. normal, mais encore les auteurs concluent que la barrière hémato-encéphalique régularise activement le phénomène de transmigration des corps cétoniques du sang dans le liquide en opposant une certaine résistance à leur passage qui survient cependant quoique lentement et d'une façon limitée si une cétonémie élevée persiste un certain temps.

2. L'ACÉTONÉMIE VÉTÉRINAIRE.

Des circonstances pathologiques susceptibles de s'accompagner d'une hypercétonémie peuvent se rencontrer dans le domaine de la pathologie comparée.

Or, si les vomissements périodiques de l'enfance n'ont pas cessé d'intéresser les cliniciens, il nous a paru remarquable de voir les vétérinaires devant des problèmes très comparables et nous nous sommes proposés de chercher si l'étude de l'acétonémie chez les ruminants ne pourrait pas servir d'appoint à l'étude de l'acétonémie en pathologie humaine, un tel chapitre n'ayant pas encore été exploré par les médecins, du moins à notre connaissance.

— *L'acétonémie des bovidés.*

Elle est connue depuis un demi-siècle dans les pays où l'on pratique chez les vaches une sélection en vue d'obtenir une augmentation toujours plus forte de la production laitière.

Les premières relations viennent d'Allemagne, province du Schleswig (JANSSEN, 1908) et de l'Oldenbourg (JOHNK, 1911, qui le premier parle d'acétonémie après avoir reconnu l'odeur exhalée). En 1918, deux auteurs suédois, ELSELUND et ENGFELD,

donnent une description clinique avec dosage d'acétone à l'appui. En 1924 et 1928, SJOLLEMA tente une étude étio-pathogénique puis expérimentale.

A partir de cette date, des publications paraissent dans divers pays : 1928, HUDSON en Angleterre; 1931, BONOMI en Italie, HAYES en Amérique; 1933, DEMONT en France. Plus près de nous, citons HOUDINIÈRE et BLANCHARD (1937), LECOMTE (1937), VOEGEL (1938), avant de passer aux toutes dernières années où la maladie semble seulement avoir atteint son plus grand degré de connaissance. Une thèse vétérinaire lui est consacrée en 1941 (BAILLON), une autre en 1943 (LÉVESQUE). Le Congrès International de Médecine Vétérinaire de Londres (1949) la prend comme sujet d'étude. Enfin, deux thèses paraissent en 1951 : LE RESTE, CORNETTE, en même temps qu'une importante analyse de MM. LESBOUYRIÈS et CHARTON dans le *Recueil de Médecine Vétérinaire* (t. LXXVI, n° 2, février 1950) où se trouvent résumées la plupart des connaissances actuelles sur la question. C'est à ce dernier ouvrage que nous ferons les plus larges emprunts.

Dans un premier ordre de faits, l'acétonémie, ou mieux « l'acétose » peut être secondaire. On peut, en effet, la rencontrer au cours d'une maladie générale infectieuse (tuberculose), d'une affection de l'appareil digestif (indigestion, météorisation chronique, gastrite traumatique, entérite), d'une affection de l'appareil génital (métrite, fièvre vitulaire), d'une affection du péritoine.

Dans tous ces cas, le tableau symptomatique porte avant tout la marque de la maladie causale. L'acétose s'y présente comme un épiphénomène. Elle est attribuée essentiellement à un trouble de la motilité du rumen, commun à toutes ces affections : le séjour prolongé dans le rumen favorise la fermentation microbienne des aliments riches en cellulose et détermine une production exagérée d'acides gras volatils. Deux conséquences en découlent :

a) à partir de ces acides gras en excès, prennent naissance des corps cétoniques en excès qui débordent des possibilités d'oxygénation de l'organisme;

b) à la suite de cette fermentation exagérée, une très faible quantité de glucides peut être absorbée sous forme d'ose. Il se constitue une carence glucidique d'absorption qui renforce encore la cétogenèse.

L'ingestion de produits mélassés secs et poudreux (FINCHER et HAYDEN), de feuilles de betteraves gelées (LECOMTE), de mauvais fourrage, aboutit également à l'acétose par trouble de la motilité du rumen.

Pour HOFLUND et HEDSTRÖM (*Cor. Vet.*, Stockholm, 1948), des carences minérales notamment en phosphore, cuivre, cobalt, peuvent encore donner lieu à l'acétose en troublant la digestion des aliments par les micro-organismes du rumen.

Dans un deuxième ordre de faits, plus habituellement observé, l'acétose est primitive.

Elle se rencontre sous des climats divers, de préférence dans les pays à hiver rude, à longue stabulation, à production laitière intensive. L'époque idéale est la fin de l'hiver. Les changements de température : tempête, dépression atmosphérique, joueraient un rôle déclenchant pour certains.

Tous les types de bovidés peuvent être atteints : génisses, taureaux, bœufs, animaux de concours gras et suralimentés notamment (l'acétose ne se rencontre pratiquement pas chez les bêtes maigres), mais c'est la vache bonne laitière et beurrière ayant eu plusieurs gestations qui constitue le terrain de prédilection.

Les vaches sont donc atteintes dans les trois semaines qui suivent le part et présentent un ensemble de symptômes assez constants, à la fois cliniques et biologiques.

Il est des formes frustres qui passent souvent inaperçues : baisse de l'appétit, contractions du rumen rares et paresseuses, baisse de la production laitière, odeur cétonique de l'haleine, puis tout rentre dans l'ordre. Ce tableau est surtout remarqué dans les étables où existent des animaux atteints plus sévèrement. Il est en tout cas de règle chez le taureau qui reste en stabulation permanente (CORNETTE).

La forme grave, au contraire, associe des signes généraux, des signes digestifs et des signes nerveux.

En l'absence de toute température, l'animal se tient debout, immobile, la tête basse, les yeux brillants, saillants. La respiration est lente et profonde, l'odeur d'acétone imprègne l'atmosphère environnante. L'amaigrissement est intense et rapide, l'appétit est nul ou dépravé, la rumination est ralentie; la production laitière tombe de moitié ou des deux tiers. Les matières sont constipées, sèches, noirâtres, enduites de mucus, voire imprégnées de sang. Parmi les signes nerveux, on note une somnolence marquée, des tremblements de la tête, des masseters ou d'autres groupes musculaires, une raideur du rachis, parfois des troubles locomoteurs de l'arrière-train. Ailleurs, l'état d'excitation domine, des crises épileptiformes sont déclenchées aux moindres excitations extérieures. Des cas de furie véritable peuvent se rencontrer (manie puerpérale [LANDEL, 1849; ROBELET, 1874]).

Les signes biologiques, enfin, sont remarquables :

— au lieu d'un chiffre moyen de 81,1 mg de sucre dans le sang, SJOLLEMA trouve une moyenne de 61,5 mg. CORNETTE cite les chiffres plus bas de 0,32 g, 0,46 g. Dans un cas, cependant, 1,04 g; donc l'hypoglycémie de règle n'est pas absolument constante (SAMPSON);

— la cétonémie, par contre, est de beaucoup supérieure à la normale. LÉVESQUE donne une moyenne de 36,77 mg au lieu de 2,99 mg pour 100 cm³;

— la calcémie est légèrement abaissée pour certains et surtout dans les formes nerveuses (BAILLON). Pour beaucoup (DUNCAN, HOFFMAN, TOBIN, LESBOUYRIÈS), elle ne subit aucune modification notable;

— la réserve alcaline peut être abaissée (SJOLLEMA), mais généralement elle est normale (LESBOUYRIÈS et nombreux auteurs);

— les corps cétoniques se retrouvent dans le lait, la viande, les urines où les réactions habituelles permettent le diagnostic;

— l'ammoniurie est importante.

Telle est la maladie. De début insidieux, elle peut se prolonger sur plusieurs semaines, mais le pronostic vital reste bon. La guérison est la règle, même dans les formes graves et survient quelques jours après la mise à l'herbe. Le pronostic économique, par contre, est mauvais. La production lactée tombe en partie et le lait restant est inconsommable; la bête perd un poids considérable et la viande ne peut être livrée à la boucherie. Heureusement, la guérison est complète et sans rechute.

Nous ne rapporterons pas les différentes formes cliniques facilement imaginables. Un point seulement mérite d'être souligné, c'est la limite assez floue qui sépare les formes secondaires des formes primitives dans lesquelles une affection telle que : métrite, entérite, péricardite, syndrome vitulaire, peut servir d'épisode aggravant mais non déclenchant, tout au plus favorisant (CORNETTE).

Quant à l'anatomie pathologique, assez peu étudiée chez les bovidés, vu la rareté des cas de mort, elle comporte surtout une intense surcharge graisseuse du foie confirmée par MORILL, MAC INTOSH, etc.

Dans les reins, la lésion la plus significative serait la présence de gouttelettes graisseuses dans les cellules épithéliales de l'anse de HENLÉ à la limite de la zone corticale (Roderick HARSHFIELD, cité par LESBOUYRIÈS).

La pathogénie de tels troubles s'explique certes par l'hypercétonémie et l'hypoglycémie, mais le mécanisme intime fait intervenir les conditions alimentaires de l'animal en désaccord avec ses besoins physiologiques accrus en ce début de lactation. Besoins de glucide notamment.

Une vache qui produit chaque jour 30 litres de lait élimine par la mamelle 1.500 g de sucre (LESBOUYRIÈS) en provenance des glucides alimentaires et du glycogène hépatique.

Pendant l'hiver et au début du printemps, les animaux reçoivent une alimentation sèche constituée par du foin ou de la paille de céréales; et dans certaines régions, un usage veut même qu'on mette les bêtes à la diète dans les huit jours qui

suivent le part par crainte de certaines complications du post-partum (CORNETTE).

La sous-alimentation constitue alors une carence d'apport que l'organisme compense par une mobilisation des graisses vers le foie dans un but de défense. Mais le catabolisme lipidique augmente la production de corps cétoniques dont la combustion complète ne peut s'opérer faute de glucide (les lipides alimentent un feu qui s'éteindrait faute de combustibles glucidiques [POLONOVSKI]). Il s'en suit une hypercétonémie massive avec tous les troubles qui l'accompagnent.

Mais la sous-alimentation n'est pas toujours en cause, et la cétose peut être encore la conséquence d'une suralimentation ou plutôt d'un régime déséquilibré (HOFLUND et HEDSTRÖM, Suède). Ici pour des raisons économiques, les animaux sont nourris essentiellement avec des aliments concentrés, riches en protides. La désintégration des protides dans le rumen donne naissance à des substances toxiques de réaction alcaline. L'élévation du pH entrave la digestion enzymatique de la cellulose et diminue la quantité d'oses produits. En outre, la ration étant insuffisante en glucides, la flore du rumen ne peut effectuer sa fonction normale de synthèse d'acides aminés utilisables à partir de ces produits toxiques de dégradation des protides, la conséquence en est « l'absorption de substances protéiques qui obligent le foie à exercer au maximum sa fonction antitoxique et épuise les réserves glucidiques » (LESBOUYRIÈS). Enfin, une alimentation presque exclusivement glucidique, fait paradoxal, peut encore entraîner l'acétose : ces glucides donnent naissance dans le rumen à un excès d'acides gras volatils qui provoque une diminution du pH et rend le milieu défavorable à la flore cellulolytique, d'où carence d'absorption.

En appoint à ces divers mécanismes, il convient d'ajouter deux faits :

- 1° l'acétose expérimentale ne peut être réalisée aussi bien chez la vache que chez la brebis que si les animaux sont en bon état d'entretien (FORBES). Il faut des réserves de graisses pour que le foie puisse y puiser;

2° les animaux gras soumis plus particulièrement à une suralimentation glucidique surchargent rapidement leur foie de graisse, en dehors de toute manifestation d'acétose. On conçoit qu'une telle surcharge favorise grandement la cétogenèse hépatique à l'appel de circonstances favorisantes, infections, lactations, etc.

Le traitement de l'acétose des bovidés comporte des médicaments symptomatiques : chloral, alcalinisant purgatif, etc. De nombreuses thérapeutiques à visée pathogénique ont été tentées, elles sont d'un intérêt secondaire. Seul le sucre a une valeur de tout premier plan. Administré par voie parentérale, pour éviter la non absorption lors de troubles du rumen, il assure à lui seul la guérison. Et l'on a pu dire : « La thérapeutique glucosée est si spécifique pour l'acétonémie des vaches que, à moins de complications de fièvres vitulaires ou autres maladies, il y a peu à gagner à tenter un autre traitement. » (SAMPSON)

Cependant la mise à l'herbe est le complément qui s'impose associé ou non à la vitaminothérapie :

1° la vitamine A (PATON) dont les heureux résultats ne sont pas retrouvés par divers auteurs. La preuve de sa carence n'est du reste pas tout à fait faite, mais son mode d'action peut s'expliquer de deux façons :

— comme agent oxydo-réducteur;

— comme anti-thyroïdien,

la thyroïde n'a-t-elle pas un rôle important dans l'accélération de tous les métabolismes;

2° la vitamine B1 utilisée avec fruit par plusieurs (COMPTON) pour son action dans le catabolisme glucidique.

— *L'acétonémie des brebis.*

Elle est connue sous des noms divers parmi lesquels : toxémie de la gestation, hépatite aiguë parenchymateuse, terme qui nous a paru évocateur.

Décrite pour la première fois par STEELE, en 1890 en Angleterre, elle a fait l'objet de nombreux travaux dans la plupart

des pays. En France, elle a été décrite par ROYER, en 1937, et par LABATUT et DAUGREILH, en 1946. Elle a été constatée dans la Manche, le Maine-et-Loire, les Landes et même le bassin parisien.

Dans 95 % des cas, l'affection apparaît chez la brebis gestante deux à trois semaines avant le part. En l'absence de fièvre, on assiste à une baisse de l'appétit, une constipation avec selles desséchées comportant parfois des mucosités sanglantes, un amaigrissement considérable. La bête suit mal le troupeau puis devient incapable de se tenir debout. Une stupeur l'accable tandis qu'une oligurie se transforme en anurie. La respiration est rapide sans odeur exhalée. Le pouls est faible. Parfois, des tremblements, des secousses musculaires s'ajoutent au tableau, mais pas d'excitation vrai. La mort survient en quatre à quinze jours. La guérison, rarement constatée, est possible toutefois en cas de forme purement digestive ou si la brebis atteinte peu de temps avant le part peut donner naissance à ses produits (BEIJERS).

Le syndrome biologique semble avoir été bien étudié par plusieurs auteurs dont LESBOUYRIÈS cite les résultats :

- la cétonémie peut atteindre des chiffres élevés (jusqu'à 96 mg) : 41 à 44 mg de moyenne; taux normal : 2,04 mg pour 100 cm³ de sérum;
- la glycémie est de 27,68 mg en moyenne; taux normal : 43 mg %;
- la réserve alcaline est de 0,25 de moyenne; chiffre normal : 0,44;
- l'azote non protéique du sang est élevé de façon importante, surtout en fin d'évolution;
- l'urine contient de l'albumine et une forte quantité d'ammoniaque;
- l'acétonurie est importante jusqu'à 14 g par litre.

Les lésions anatomiques siègent d'abord sur le foie : infiltration graisseuse surtout accusée à la périphérie des lobules, noyau intact, refoulé par les globules de graisse. Dans nombre d'endroits, les cellules ont un aspect granuleux.

Les reins présentent des lésions d'infiltration graisseuse de nécrobiose, de dégénérescence granuleuse surtout prononcées dans les cellules épithéliales des tubes contournés.

CLARK a noté une hypertrophie avec dégénérescence des capsules surrénales. GROENWALD signale l'hypertrophie du tissu réticulo-endothélial et des ganglions lymphatiques.

L'étiopathogénie fait intervenir une carence glucidique d'apport et avant tout une sous-alimentation plus qu'une suralimentation ou un déséquilibre alimentaire.

« Les troubles ne se manifestent que si le foie fonctionnellement déficient est incapable de rétablir l'équilibre glycémique par sa fonction glycogénique et le processus de gluconéogenèse. » (LESBOUYRIÈS)

La gravidité favorise l'acétose par l'apport glucidique important qu'elle exige, à plus forte raison les gestations doubles ou triples qui en réalité sont les seules troublées.

Les intempéries de la saison fraîche sont responsables des réductions brusques dans la ration alimentaire des troupeaux élevés en plein air.

Au cours de la stabulation, la cétose apparaît chaque fois que les récoltes de fourrage ont été mauvaises.

Le traitement par le sucre est là encore le traitement de choix mais rarement efficace car souvent trop tardif ou insuffisamment prolongé. Il faut également lutter contre l'atonie digestive. La vitamine A « ne donne pas d'heureux résultats ».

Bons pâturages et alimentation rationnelle dans les derniers temps de la gestation seront les mesures prophylactiques efficaces.

L'acétose de la brebis, on le voit, diffère assez de l'acétose des bovidés. Les caractères différentiels les plus importants nous ont paru être chez la brebis :

- l'absence d'odeur d'acétone;
- l'acidose;
- la rétention azotée;
- l'oligurie avec albuminurie;

soit une absence d'élimination des corps cétoniques par voie respiratoire, une élimination diminuée par le blocage rénal, deux faits concordants auxquels il est difficile de ne pas attribuer la gravité de l'acétose de la brebis.

D'un tel exposé sur l'acétonémie des ruminants, est-il possible de tirer quelque enseignement relatif à l'acétonémie en pathologie humaine ?

Des points communs peuvent être notés :

- distinction souvent mal établie entre les acétonémies primitives et secondaires;
- rôle favorisant d'affections multiples;
- rôle prédisposant d'une insuffisance hépatique fonctionnelle;
- présence de troubles nerveux;
- gravité puisque la mort est possible, notamment chez la brebis;
- intérêt majeur du traitement sucré.

Il n'est pas jusqu'à l'acétonémie même au cours de la grossesse, et en l'absence de vomissements, qui n'ait été décrite en pathologie humaine (BROUSTET et MAHON; L. ANTOGNETTI et D. SCOPINARO).

Par contre, il est des points de divergence :

- l'hypoglycémie paraît plus fréquente que chez l'enfant, bien qu'elle ne soit pas constante;
- une hypocalcémie jouerait un rôle dans les troubles nerveux;
- la réserve alcaline serait le plus souvent normale chez la vache;
- la gravité chez la brebis paraît en rapport avec une rétention azotée et une acidose;
- enfin, il manque chez l'animal, non seulement les vomissements, mais l'aspect cyclique qui fait le fond de la maladie humaine.

En réalité, à l'acétonémie des ruminants correspond surtout chez l'enfant, non pas la maladie de MARFAN, mais l'acétonémie secondaire, l'acétonémie dite de « jeûne », ou encore l'hypoglycémie avec acidose. Il n'en demeure pas moins vrai que les problèmes sont les mêmes et, entr'autres celui de l'origine de l'acétone, qu'il reste à expliquer.

Relevons cependant deux faits en guise de conclusion :

1° l'hypocalcémie peut également, en médecine humaine, accompagner certaines hypoglycémies. Son rôle dans les troubles nerveux mériterait une étude particulière, son éventualité comportant une sanction thérapeutique;

2° l'oligurie rencontrée chez l'enfant, dans les formes malignes, n'aura probablement pas le temps de déterminer une rétention azotée redoutable en elle-même, mais elle limitera l'excrétion des corps cétoniques qui vont rapidement augmenter dans le sang et pourront fort bien se fixer sur le cerveau, dans les proportions inquiétantes notées par VALDIGUIÉ. Sur ce point, l'enfant se comporte comme la brebis qui n'élimine pas d'acétone par les poumons, ni par les urines, du fait d'un blocage rénal.

3. LES ACÉTONÉMIES, DITES SECONDAIRES, EN MÉDECINE HUMAINE.

Une élévation du taux des corps cétoniques a été retrouvée dans bon nombre d'affections.

La possibilité d'une acétonurie est bien classique pour certaines. Dans plusieurs autres, seuls des dosages de la cétonémie ont révélé une augmentation d'intérêt théorique.

C'est ainsi qu'une acétonurie est possible au cours d'états infectieux généraux (grippe) ou pulmonaires (congestion pulmonaire, broncho-pneumonie), pour lesquels DE TONI a trouvé plusieurs fois des chiffres de 10 à 13 mg % de corps cétoniques totaux dans le sang.

Il faut ajouter, du reste, que la fièvre seule, fût-elle d'origine artificielle, contribue à augmenter l'acétonémie (SOMOGYI, 1940).

Parmi les affections respiratoires, l'asthme peut s'accompagner d'acétonurie (HUTINEL, BILLIOTTET — deux cas personnels).

Une infection digestive est souvent également source d'acétonurie. La question des rapports de l'appendicite avec l'acétonémie n'est plus à traiter, mais il importe d'insister sur la fréquence des appendicites avec acétone, en disant que la palpation de la fosse iliaque droite doit être un geste essentiel au cours de l'examen d'un enfant acétonémique.

Dans le même ordre d'idée, nous avons eu l'occasion de suivre une péritonite à pneumocoque évoluant sous le masque d'une crise d'acétone.

Enfin, dans le cadre de la pathologie intestinale, on sait le rôle étiologique que certains ont fait jouer à la sténose duodénale (Ugo CAMERA). Nous avons nous-mêmes observé plusieurs hernies étranglées avec acétonurie. Une invagination intestinale (RATUREAU), une parasitose intestinale (CORNU), une gastro-entérite banale, peuvent encore servir de base à la cétose.

Des affections hépatiques s'accompagnent couramment d'acétonurie. G. BORRUSO, ainsi que Warning LARSEN, n'ont pas trouvé d'augmentation de la cétonémie au cours des ictères infectieux banaux, mais COLLESON note une acétonurie au cours de certaines coliques hépatiques, et au cours de certaines « crises de foie » chez l'adulte. Dans les cirrhoses, J. MÖLLERSTÖM a trouvé une acétonémie considérable, fait à rapprocher des expériences de stase biliaire progressive chez l'animal, où EDLUND a noté une hypercétonémie.

Nous citerons ici l'intoxication chloroformée, l'action de la phloridzine, les acétonuries parfois rencontrées après traitement salicylé chez certains sujets porteurs d'un R.A.A. (MERKLEN, SALLET et CROSNIER, 1945).

L'hypercétonémie post-opératoire est discutée; elle n'a pas été retrouvée par Aage Warning LARSEN chez neuf malades opérés pour ulcus avec rachianesthésie.

Mais elle serait presque la règle au cours du syndrome pâleur-hyperthermie (Willemin CLOG).

On connaît également l'hypercétonémie qui suit un traitement par rayons X, un exercice musculaire violent (WILLMS et collaborateurs; WINKLER et collaborateurs, cités par SÉLYE).

L'anoxie augmente la cétose (SILLANI); de même la défaillance circulatoire des cardiopathies décompensées (L. CAPANI).

On a vu la possibilité d'acétonurie ou d'hypercétonémie dans la grossesse normale : BROUSTET et MAHON, ANTOGNETTI et SCOPINARO, E. TONKES.

Enfin et surtout, une augmentation de la cétonémie se rencontre classiquement dans trois ordres de circonstances :

- l'hypoglycémie sous toutes ses formes;
- les états encéphalo-méningés;
- certains états endocriniens.

a) L'hypoglycémie est certainement le trait dominant des acétonuries de jeûne.

Etudiant la glycémie du nouveau-né, BUONOCORE note qu'elle atteint son point le plus bas vers le deuxième ou troisième jour de la vie, alors même que la cétonémie atteint le sommet de son clocher.

Parmi les hypoglycémies spontanées de l'enfant, déjà vues, se place la polycorie et son cortège clinique particulier, parfois accompagné d'acétone.

b) L'acétonurie des états encéphalo-méningés est bien connue; nous ne reviendrons pas sur l'acétonurie au cours de certaines encéphalites, de certaines méningites lymphocytaires bénignes, de la méningite tuberculeuse, de la méningite aiguë (MARFAN, HUTINEL, NOBÉCOURT, TIXIER et LAJOUANINE), des hémorragies méningées (RATHERY et DIROT).

Mais il n'est pas sans intérêt de noter une embolie cérébrale observée par SCHRADE et accompagnée d'une cétose ayant duré vingt-quatre heures. Ce même auteur, injectant de l'air dans les ventricules cérébraux du lapin, obtient une hypercétonémie au bout de vingt minutes, et pendant une à trois heures.

SCOTT (cité par ROSSIER et ROYER) relate six cas d'acétonurie nette au cours d'encéphalographie gazeuse.

Enfin, il nous paraît intéressant de rapporter l'observation suivante :

Michelle Th..., trois ans et demi, bien portante jusque là, fait le 30 janvier 1951, vers 11 h 30, une chute du haut de deux chaises superposées. Trouvée inanimée au pied de l'échafaudage, elle entre presque aussitôt en crises convulsives généralisées qui se succèdent de façon subintrantes avec miction et morsure de la langue. A son entrée vers 15 h 30 dans le service du Docteur VESLOT, les crises viennent de céder mais il existe une hypertonie généralisée avec extension permanente des orteils. La moindre tentative d'examen déclenche un paroxysme hypertonique. Néanmoins, on peut s'assurer par intervalle que la nuque est souple. Le fond d'œil est normal. Il n'y a pas de signes cliniques ni radiologiques de fracture du crâne. La voûte paraît indemne. La ponction lombaire est normale. Le coma se dissipe dans la soirée et, vers 20 heures, l'enfant quasi normale, réclame à boire.

Le 31, tandis qu'on constate une odeur acétonique de l'haleine, surviennent des vomissements. On trouve alors de l'acétone dans les urines pour la première fois. Vomissements et acétonurie se poursuivent quarante-huit heures puis cèdent au traitement habituel.

Le 3 février, l'enfant sort apparemment guérie.

Donc, chez une enfant, bien portante jusque là, à la suite d'une commotion cérébrale suivie de crises convulsives subintrantes, s'installe un accès de vomissements acétonémiques typique, qui guérit en trois jours. (Un électro-encéphalogramme n'a pu être pratiqué depuis.)

c) Quant aux états endocriniens, ils intéressent surtout l'hypophyse ou la région hypothalamo-hypophysaire, que ce soit dans les tumeurs de la base : crâniopharyngiome (ROSSIER), ou dans l'acromégalie (un cas de Giovanni FRADA avec hypercétonémie permanente, sans diabète, résistant à la radiothérapie — qui fait cependant régresser la plupart des troubles).

L'observation de CANNAVO, portant sur une maladie de CUSHING, attire davantage l'attention sur le couple hypophyso-cortical.

Enfin, ANTOGNETTI et SCOPINARO insistent sur l'hypercétogénèse rencontrée dans la maladie de BASEDOW.

4. LE MÉCANISME DE LA CÉTOGÉNÈSE.

Tous ces faits paraissent disparates, et réunis par la seule acidocétose.

Existe-t-il un mécanisme commun susceptible de les expliquer tous, et quel peut être le rapport des vomissements acétonémiques avec ces multiples affections ?

a) *L'origine chimique des corps cétoniques* reste encore obscure sur certains points. Il est possible, toutefois, d'affirmer que la combustion des graisses en constitue la principale source.

L'une des théories expliquant la dégradation des lipides a été émise par KNOPP en 1905; c'est la théorie de la β -oxydation successive : les corps cétoniques dérivent de l'acide gras une fois que celui-ci a été dégradé jusqu'au stade en C⁴. L'acide butyrique ainsi formé se transformerait en acide β -hydroxybutyrique en deux temps :

- 1° déshydrogénation enzymatique, sous l'influence d'une lipodéshydrase, avec introduction d'une double liaison entre les positions α - β ;
- 2° fixation sur ces positions α - β d'une molécule d'eau; le passage de l'acide β -hydroxybutyrique à l'acide acétylacétique se ferait par une nouvelle déshydrogénation enzymatique en β .

MAC KAY, en 1940, a proposé une autre théorie, dite de la β -oxydation avec condensation suivant laquelle l'acide acétylacétique serait formé le premier par condensation de deux molécules d'acide acétique. Quant à l'acétone, il serait de toute façon formé secondairement.

Par des perfusions du foie, on a pu démontrer que certains acides aminés étaient également cétoènes; ce sont notamment la leucine, l'isoleucine, la thyrosine et la phénylalanine.

L'origine glucidique des corps cétoniques est plus discutée; toutefois, en 1933, KORANYI et SZENT-GYORGYI émettaient l'hypothèse que l'acide pyruvique pourrait, en cas de défaite du système catalytique des acides en C^4 , être transformé en corps cétoniques au lieu d'être brûlé en CO^2 et H^2O , et — en 1937 — KREBS et JOHNSON apportaient la preuve, par des expériences sur des coupes de tissus, de la transformation de l'acide pyruvique en acétone, supposant, parmi les réactions possibles, une condensation de l'acide pyruvique et de l'acide acétique en acide acéto-pyruvique, puis passage de cet acide en C^5 à l'acide en C^4 .

On a établi depuis que l'acide acéto-pyruvique est effectivement cétoène chez l'animal à jeun (POLONOVSKI).

Quoi qu'il en soit, la cétoénèse se fait essentiellement aux dépens des graisses, et son siège quasi exclusif est le foie, tandis que la cétolyse se fait dans tous les tissus périphériques et surtout dans les muscles.

Ce sont là des faits acquis (HOUSSAY).

L'hypercétoénèse s'explique alors par un apport exagéré des graisses au foie. En aucune circonstance il n'y a défaut de cétolyse, et « l'état d'acidose témoigne seulement du débordement des possibilités d'utilisation périphérique lors de production massive de corps cétoniques par le foie » (MAHAUX).

En réalité, si les corps cétoniques sont un produit normal d'oxydation des graisses hépatiques (MIRSKY, MAC KAY) :

1° le stockage des graisses hépatiques et leur oxydation semblent être deux phénomènes indépendants (MIRSKY et collaborateurs) (*);

(*) L'administration d'œstrogène à des oiseaux mâles ou femelles a pour résultat une augmentation rapide des lipides du sang associée à un dépôt de quantité importante de graisse dans le foie.

Les auteurs injectent à des canards 4 mg de diéthylstilbœstrol chaque jour pendant plusieurs jours.

2° « la formation des corps cétoniques paraît effectivement stimulée par la dégradation des protéines provenant de la substance musculaire. Une augmentation de l'oxydation des acides gras ne semble entraîner de l'acétonurie que s'il existe également une augmentation substantielle du catabolisme de la substance musculaire » (MARK et YOUNG, cités par MAHAUX) ;

3° il semble exister une relation inverse entre la teneur du foie en glycogène et le taux de formation de l'acétone. SOMOGYI précise en outre qu'une augmentation de la glyco-génolyse hépatique suffit, en soi, à augmenter la cétose sans aucune diminution appréciable des réserves glycogéniques du foie, et cela quelle que soit la nature du facteur glyco-génolytique : hypoglycémie spontanée ou insulinique, fièvre, adrénaline, extrait anté-hypophysaire, etc.

b) *La régulation de la cétogenèse hépatique* est donc un phénomène complexe, encore imparfaitement connu.

Toutefois, il est possible de citer certains facteurs capables de l'influencer, et — en premier lieu — les facteurs endocriniens, qui paraissent déterminants.

Il convient à cet effet d'étudier le rôle métabolique des principales glandes endocrines et, avant tout, de l'*hypophyse*.

Le clinicien est naturellement conduit à envisager les rapports entre l'hypophyse et les corps cétoniques, pour expliquer quelques-uns des faits énumérés ci-dessus : acétonémie au cours des tumeurs de la base, au cours d'acromégalie, voire cétose d'origine encéphalo-méningée.

Le principe d'une hormone acétonémiante remonte déjà à une vingtaine d'années.

BURN et LING (1930), MAGISTRIS (1932), ANSELMINO et HOFFMANN (1931-1934) sont les premiers à étudier cette ques-

Il se produit une élévation marquée de la lipémie, mais le taux de production des corps cétoniques n'est pas influencé, d'où l'hypothèse suivante : la mobilisation des graisses et leur oxydation dans le foie sont deux phénomènes indépendants (A. MIRSKY, I. GRAYMAN et M. NELSON : « Influence of fat mobilization on acetone body production »).

tion; ils émettent l'hypothèse d'un facteur spécifique agissant sur le métabolisme des graisses.

HOUSSAY (1933), par des injections répétées d'extraits anté-hypophysaires chez le chien, obtient une hyperglycémie, une glycosurie, une cétonurie, avec hyperlipémie, hypercholestérolémie, augmentation des protéines plasmatiques et du glutathion, forte résistance à l'insuline.

BEST et CAMPBELL (1935) font des constatations identiques à celles d'ANSELMINO.

Arthur MIRSKY (1936) arrive à la conclusion que le principe cétogène anté-hypophysaire agit seulement sur le foie; cette accélération du catabolisme des acides gras serait en rapport avec une augmentation de la glycogénolyse hépatique.

OASTLER et ANDERSON (1939) montrent que des rates hypophysectomisées n'éliminent que des traces d'acétone dans l'urine quand elles sont nourries pendant huit jours avec un régime gras. A la fin de l'expérience, l'acétonémie est cependant élevée; l'absence d'acétonurie serait due à une élévation du seuil rénal après hypophysectomie.

Enfin, BORRUSO (1939) étudie les courbes d'acétonémies après injections d'extraits anté-hypophysaires, dans l'ictère catarrhal et dans l'hépatite diffuse chronique.

Tels ont été quelques-uns des travaux confirmant l'action cétogénique de l'extrait total d'anté-hypophyse.

D'autres recherches, en général plus récentes, ont pour but l'identification du principe cétogène.

SHIPLEY et LONG (1938) constatent que l'activité cétogénique hypophysaire est inséparable de l'effet de croissance avec rétention protéique, et de l'effet diabétogène.

Ch. GRAY (1948) confirme la notion de seuil rénal déjà exposée par SHIPLEY et LONG (1938) et par OASTLER et ANDERSON (1939). Il considère en outre que la stabilité à la chaleur du facteur diabétogène (« glycotropic »), permet de dissocier ce dernier de l'activité cétogénique.

Reginald A. SHIPLEY (1942), après avoir montré que les principes de croissance et de cétonogénèse ne pouvaient pas être

identifiés avec les principes thyroïdiques, adrénotropes, gonadotropes ou lactogènes, apporte la preuve de l'identité différente de l'hormone de croissance et du facteur céto-gène, par des chauffages à des concentrations variées d'hydrogénation.

L. LESLIE, BENNET et leurs collaborateurs (1942-1948) obtiennent une augmentation des corps cétoniques du sang, à la fois avec l'A.C.T.H. et avec l'hormone de croissance chez le rat normal.

Enfin, KINSEL (1950) au Congrès de San-Francisco, affirme que l'A.C.T.H. abaisse la cétose de jeûne, et des travaux tout récents s'inscriraient également contre son action acétonémiant, bien que nous puissions citer le cas d'un enfant de huit ans porteur d'un érythème marginé récidivant, d'origine allergique traité par l'A.C.T.H. Armour, dans le service de notre Maître, le Docteur VESLOT, après échec des thérapeutiques usuelles et qui a constitué une acétonurie en cours de traitement hormonal.

Une telle revue générale sur l'action acétonémiant de l'hypophyse autorise certaines conclusions.

Les divergences entre les auteurs paraissent considérables. Elles peuvent s'expliquer en partie :

- par la diversité des techniques d'extraction;
- par la variabilité des réponses avec l'animal de laboratoire choisi;
- par le rôle intermédiaire des autres glandes endocrines dont il faut tenir compte dans les résultats obtenus.

Cependant le rôle acétonémiant de l'hypophyse paraît définitivement établi. Il n'est pas du reste le fait d'une hormone. L'hypothèse d'une hormone acétonémiant proprement dite n'est plus admise par la plupart des auteurs (SELYE, LI). Mais il semble la conséquence des différents effets métaboliques de la glande qu'il suffit d'exposer pour en apprécier le rôle.

Récemment retracé par LICHTWITZ dans un article de la *Semaine des Hôpitaux* le rôle métabolique de l'anté-hypophyse peut être schématisé comme suit :

L'hypophyse agit sur le métabolisme des hydrates de carbone grâce à :

- un facteur antipancréatique thermolabile (lésions des îlots de Langherans dans le diabète de Young) ;
- un facteur extrapancréatique thermostable glycogénolytique dont l'absence entraîne la polycorie, glycogénopexique musculaire, et réduisant l'utilisation périphérique du sucre.

L'hypophyse agit sur le métabolisme des graisses grâce à :

- un facteur lipokinétique qui transporte les graisses vers le foie ;
- un facteur lipolytique qui dégrade les graisses (hormone acétonémiant ?) ;
- un facteur lipoglucidique qui synthétise le glycogène à partir des corps cétoniques (néo-glucogénèse lipidique). Les corps cétoniques ne sont donc pas brûlés tels quels, contrairement à la notion classique.

L'hypophyse agit sur le métabolisme des protides, en en favorisant l'anabolisme.

Parmi les fonctions de l'hypophyse, épargne des hydrates de carbone, fixation et dégradation des graisses favorisent donc bien la céto-génèse équilibrée par la céto-lyse et la néo-glucogénèse dans les circonstances physiologiques.

Que se passe-t-il dans les circonstances pathologiques, où la cétose apparaît ?

Une hypoglycémie, des réserves glycogéniques faibles, déclenchent la mise en jeu du système hypophysaire avec son action acétonémiant, surtout une agression fait intervenir :

- 1° une consommation accrue des réserves glucidiques et une adrénalino-sécrétion ;
- 2° une hypersécrétion hypophysaire ;
- 3° la mise en jeu d'une autre glande à activité métabolique qu'il convient d'étudier au même titre que l'hypophyse : *la surrénale*.

Cette glande semble jouer dans la cétogénèse un rôle d'autant plus important que, non seulement l'effet acétonémiant de certains extraits hypophysaires ne peut être obtenu en l'absence de foie (MIRSKY, 1936), mais encore il est diminué par surrénalectomie (SHIPLEY, 1940). Certes, les extraits corticaux, la corticostérone (composé E, de KENDAL) ne stimulent pas la cétose du rat en état de jeûne (SHIPLEY et FRY, 1942), mais l'action métabolique de la surrénale rappelle celle de l'hypophyse.

Exposée également par LICHTWITZ, elle peut être schématisée comme suit :

La cortico-surrénale agit sur le métabolisme des hydrates de carbone grâce à :

- un facteur anti-insulinique;
- un facteur extra-pancréatique, qui préside à la gluco-génèse hépatique à partir des protéines, et qui entraînerait une inhibition de l'utilisation périphérique du glucose (rôle discuté).

La cortico-surrénale favorise le catabolisme protidique :

- dégradation des protéines tissulaires en acides aminés;
- désamination qui aboutit :
 - d'une part à l'ammoniaque;
 - d'autre part, aux précurseurs du glycogène, acide pyruvique, acide lactique, s'il s'agit d'acides aminés à trois atomes de C, ou s'il s'agit d'acides aminés à quatre atomes de C, aux corps cétoniques, qui peuvent redonner de l'acide pyruvique;
- néo-glycogénèse à partir de l'acide pyruvique et de l'acide lactique, produit de désamination (néo-glycogénèse protidique de secours).

La cortico-surrénale agit sur le métabolisme des graisses :

- Elle augmente les graisses hépatiques en favorisant leur transport; ce fait est prouvé par plusieurs expérimentateurs : VERZAR et LASZT n'obtiennent pas d'hépatite graisseuse après intoxication phosphorée chez l'animal

surrénalectomisé; il suffit d'injecter de la cortine pour que l'infiltration graisseuse apparaisse.

MAC KAY trouve que la surrénalectomie réduit les graisses hépatiques chez les animaux nourris avec un régime gras.

MAC KAY et BARNES montrent que le foie gras par extrait ante-hypophysaire ne peut être obtenu chez des rats surrénalectomisés.

Il faut rapprocher ces données des observations de surcharge graisseuse du foie par cortisone (A.-R. RICH).

Mais l'action sur le catabolisme lipidique est plus discutée.

La surrénalectomie diminue la cétonurie par injection d'extraits ante-hypophysaire et la cétonurie de jeûne, mais la cétonémie n'est pas modifiée; l'extrait cortical abaisserait le seuil rénal (MAC KAY et WICH, 1939).

Parmi les fonctions de la cortico-surrénale, on retrouve donc, parallèlement aux fonctions de l'hypophyse, épargne des hydrates de carbone, transport et dégradation des graisses, avec, en plus, catabolisme protidique, nouvel agent de céto-génèse, et abaissement du seuil rénal aux corps cétoniques.

Deux glandes à activité métabolique doivent encore être citées :

La thyroïde, par son action catabolique, portant notamment sur les protides, se range aux côtés de la surrénale.

Son action glycogénolytique et son rôle dans la mobilisation du glycogène doivent être mentionnés.

Dans les hyperthyroïdies aiguës, la thyroxine épuise le glycogène hépatique (AZERAD).

SELYE (1950) suggère que l'hormone thyroïdienne sensibilise la surrénale à l'action de la corticotrophine endogène.

MAHAUX (1950), après plusieurs auteurs, a montré que la fraction hypophysaire thyro-stimulante exerce une action adipocinétique aboutissant à une surcharge graisseuse du foie et des organes profonds.

La thyroïde, par ailleurs, « peut fournir un surcroît de sécrétion parfois considérable dans les états de lésions aiguës créés par les traumatismes ou les infections » (MAHAUX, 1950), ce qui achève le parallélisme avec la surrénale, principale « glande de secours ».

Il est difficile, enfin, de traiter de la cétogénèse sans réserver un chapitre spécial au *pancréas* endocrinien.

Sans vouloir reprendre l'action de l'insuline sur les hydrates de carbone, nous soulèverons seulement deux problèmes :

a) on connaît le rôle qu'on a fait jouer à l'hyperinsulinisme dans le déterminisme des vomissements acétonémiques; toutefois, l'insuline ne saurait, en aucun cas, être incriminée dans l'hypercétogénèse, si ce n'est par l'intermédiaire d'une hypoglycémie qui fait alors intervenir le couple hypophyso-cortical véritable responsable de la cétose.

b) la carence d'insuline elle-même agirait indirectement dans l'hypercétogénèse du diabète, en forçant à une glycolyse exagérée qui, là encore, déclencherait le mécanisme hypophyso-cortical. Une preuve en est dans l'augmentation de l'excrétion urinaire des corticostéroïdes au cours de l'acidose diabétique (J. MAC ARTHUR, R. SPRAGNE et H. MASON, 1950).

Dans l'acido-cétose infantile, un défaut d'insulino-sécrétion, agissant de la même façon, coexiste probablement, du reste, avec l'hypersecrétion hypophyso-corticale, antagoniste du pancréas endocrine.

En dehors de ce mécanisme endocrinien, d'autres facteurs, cités par MAHAUX (1948), semblent pouvoir influencer la cétogénèse. Ils sont d'un intérêt secondaire.

— Le jeune âge favorise la cétose : des chiens adultes peuvent vivre de graisse de mouton pendant deux à trois semaines sans développer d'acétonurie. De jeunes chiots soumis à la même alimentation produisent une telle quantité de corps cétoniques qu'ils passent dans le coma en quarante-huit heures (BURN et MARK, 1926).

— Le sexe joue également un rôle et, dans les mêmes circonstances, le rat femelle produit plus facilement de l'acidose que le rat mâle (DENEL, 1934-37).

En physiologie humaine, la femme serait plus sujette à l'acidose que l'homme (DENEL), dernière notion en contradiction avec ce qu'on sait de la plus grande fréquence des vomissements acétonémiques chez le garçon.

— Enfin, la rate gravide supporte bien un régime gras, sauf les trois jours qui précèdent la mise-bas, pendant lesquels apparaît une acétonurie considérable (BURN et LING, 1933).

5. SIGNIFICATION DE L'ACÉTONÉMIE A LA LUMIÈRE DE CES FAITS.

Au terme de cet exposé, les acétonuries secondaires aux toxi-infections, aux dommages de tous genres, s'éclairent d'un jour nouveau.

Sous l'action du système hypophyso-surrénalien se produit :

- 1° un catabolisme protidique qui donne lieu à une nouvelle production d'acide pyruvique et de corps cétoniques (néo-glucogénèse protidique) ;
- 2° une surcharge graisseuse du foie avec catabolisme des acides gras ainsi stockés, et production de corps cétoniques en excès ;
- 3° peut-être un abaissement du seuil rénal des corps cétoniques.

La cétonurie est-elle alors physiologique, ou le résultat d'un déséquilibre dans les éléments du syndrome d'adaptation ? La réponse semble impossible, au moins dans le cas d'acétonurie symptôme sans gravité particulière.

L'acétonémie de jeûne peut s'expliquer de même par une augmentation du catabolisme lipidique suivi de néo-glucogénèse et présidé par l'hypophyse, mais l'apparition d'un catabolisme protidique présidé par la cortico-surrénale paraît une source plus valable.

Les acétonuries centrales (tumeurs, état inflammatoire méningo-cérébral, états vasculaires) s'expliqueraient encore par excitation de la sécrétion corticotrope hypophysaire, ou plus généralement, par une anté-hypophysie avec ses conséquences métaboliques.

Au cours de la grossesse, deux explications possibles, probablement associées : acétonémie par carence glucidique (augmentation des besoins, ou par hyper-activité hypophysaire, de règle au cours de l'état gravidique.

Les insuffisances hépatiques par impossibilité de fixer le glycogène, mettent le malade dans l'état du jeûneur.

Les acétonémies type Marfan, enfin, semblent pouvoir être expliquées de façon identique.

La crise serait la réponse métabolique d'origine endocrinienne à un choc minime en apparence, mais qui doit son importance :

- 1° au terrain labile excitable de ces enfants;
- 2° peut-être aussi à une sensibilisation éventuelle, en cas de cause déclenchante de nature véritablement allergique.

Il ne doit pas paraître étonnant que, chez ces enfants, une indigestion, une anaphylaxie alimentaire ou autre, une amygdalite, une grippe, une émotion, puisse mettre en route une hypersécrétion hypophyso-corticale paroxystique, responsable de l'acétonurie.

Le dosage des corticoïdes urinaires pourrait en apporter la preuve, mais des obstacles matériels ne nous ont pas permis encore de les entreprendre; du moins avons-nous pu pratiquer des numérations d'éosinophiles, dont les chiffres, constamment effondrés, nous ont paru un argument en faveur de ce que nous avançons.

La numération des éosinophiles circulants, pratiquée à l'aide d'une technique voisine de celle employée dans le test de Thorn nous a permis de retrouver chez différents enfants des

modifications sanguines connues de longue date (G. LAROCHE et J. TRÉMOLIÈRES) :

- chute du taux des éosinophiles au cours des infections et des intoxications;
- abaissement considérable au cours d'une simple poussée de fièvre à 40° lors d'une rhinopharyngite par exemple;
- chute dans le début de tout syndrome toxique du nourrisson ou du grand enfant;
- élévation constante au cours des scarlatines.

Mais nous avons constaté en outre un abaissement du nombre des éosinophiles au cours des accès de vomissements acétonémiques les plus banaux, sans fièvre et sans signe de gravité.

Voici quelques-uns de nos premiers résultats, encore trop peu nombreux :

— Gilbert L..., deux ans : acétonémie banale vingt-quatre heures après le décès d'une petite sœur en syndrome toxique :

Eosinophiles : 41 par mm³.

— Bernard H..., trois ans et demi : acétonémie avec fièvre, céphalée, douleur abdominale. Le troisième jour, tandis que l'acétonurie est moins intense et que la température éphémère est redevenue normale.

Eosinophiles : 50.

— Guy N. D..., sept ans (obs. n° 48) : acétonémie avec céphalée, raideur de la nuque discrète, L.C.R. normal, température à 37°.

Eosinophilie quotidienne : 16 — 10 — 83 (disparition de l'acétonurie)
— 28 (reprise de l'acétonurie) — 46.

— René K..., deux ans et demi (obs. n° 45) : acétonémie grave qui guérit en trois jours, température subnormale.

Eosinophilie quotidienne : 1,8 — 6,6 — 37 — 136 — 88 — 97.

Rappelons que le chiffre normal peut se situer entre 80 et 150 avec d'importantes variations d'un jour à l'autre.

Le résultat de la numération des éosinophiles dans les vomissements acétonémiques peut être rapproché des conclusions de HUMPHREYS et RAAB qui ont trouvé une chute des éosinophiles sous « emotional stress ». Il s'agissait d'étudiants sur le point de passer un examen; mais un effet identique a été obtenu par les mêmes auteurs après injection d'adrénaline.

Une émotion forte comme une infection ou un choc allergique pourrait donc déclencher une hyperactivité cortico-hypophysaire, probablement par l'intermédiaire d'une adrénalino-sécrétion et d'une glycogénolyse. Ces faits ne sont du reste pas nouveaux. En réalité, nos données cliniques sur l'acétonémie sont encore trop fragmentaires et ne sauraient donner lieu à une conclusion ferme avant de nombreuses vérifications par les autres méthodes d'exploration de la cortico-surrénale, dosage des corticoïdes urinaires, mesure du rapport acide urique / créatine notamment. De telles investigations sont actuellement en cours.

Restent à expliquer les signes anatomiques de la maladie, et notamment la surcharge graisseuse du foie; mais son origine neuro-endocrinienne ressort suffisamment de tous les faits déjà cités.

Les vomissements périodiques avec acétonémie, tout comme les acétonuries secondaires, paraissent donc un état réactionnel à diverses agressions; toutefois, la réponse est, ici, exagérée et permet de classer l'affection dans le groupe des maladies par hyper-adaptation telles que les conçoit SELYE.

L'hypercétogénèse y résulte bien d'une perturbation neuro-endocrinienne par excès d'action hypophysaire ou surrénale. Un tel mécanisme justifie donc la qualité de « syndrome neuro-hypophysaire » récemment attribué à l'acido-cétose infantile (JOSSEMAND et ANNINO, 1951).

CONCLUSIONS

I. — Parmi les observations publiées sous le titre de « vomissements acétonémiques mortels », il faut reconnaître l'authenticité de faits qui, considérés dans leur ensemble, permettent d'individualiser un tableau anatomo-clinique bien défini. La principale de nos observations confirme cette impression; l'image histologique du cerveau paraît un fait encore trop isolé pour qu'on puisse sûrement l'interpréter.

II. — Il convient de replacer les acétonémies mortelles dans le cadre des acétonémies malignes dont les signes de gravité peuvent être d'ordre digestif ou d'ordre nerveux, et dont le pronostic paraît parfois redoutable en dépit d'une régression habituellement rapide.

III. — Les encéphalites avec acétonurie ont un aspect trop différent pour qu'on puisse incriminer une encéphalite à l'origine des acétonémies malignes. L'insuffisance hépatique liée à l'infiltration graisseuse massive du foie contribue à l'effondrement de l'état général, mais aucun signe ne permet de parler d'hépatite grave primitive au sens propre du mot. La preuve d'une hypoglycémie importante n'ayant pratiquement jamais été faite au cours des acétonémies malignes, il est logique de chercher ailleurs l'explication de symptômes si différents des acidoses hypoglycémiques.

La toxicité des corps cétoniques n'est pas négligeable, mais l'intoxication, si elle est réelle, ajoute ses lésions à celles qu'engendre un désordre métabolique complexe fait d'acidose, de chloropénie, d'hyper-azotémie, d'exsiccose, etc.

Ces troubles métaboliques chez un enfant prédisposé entraînent vite un effondrement cataclysmique et irréversible de l'état général qui ne peut être comparé qu'au syndrome toxique du nourrisson.

IV. — L'étude de l'acétonémie vétérinaire montre un parallélisme entre les circonstances déclenchantes et met en lumière la gravité réelle de certaines acidocétoses.

L'acétose accompagne de nombreux états pathologiques en médecine humaine. Les acquisitions récentes sur les mécanismes de régulation de la cétogénèse permet de les expliquer.

Agressions diverses, jeûne, carence d'apport ou d'utilisation des réserves hydro-carbonées, déclenchent une hypersécrétion hypophyso-corticale avec inhibition de l'insulino-pancréas et transport des graisses vers le foie. Il en résulte une production exagérée des corps cétoniques qui débordent les possibilités d'utilisation de l'organisme et engendrent l'état d'acido-cétose.

Les vomissements périodiques avec acétonémie relèvent du même mécanisme, déclenché — sur ce terrain hypersensible — par une agression minime, psychique, infectieuse, digestive, anaphylactique ou non.

Une preuve de l'hyper-activité des glandes endocrines de défense nous a paru être fournie par la chute du taux des éosinophiles constamment retrouvés dans les accès de vomissements acétonémiques étudiés.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
LAMY

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

Cette bibliographie concerne les ouvrages postérieurs à la thèse de ROSSIER (Paris, 1938) et les travaux mentionnés ci-dessus.

FAITS CLINIQUES

- ALLIMANT (H.) et PEIFFERT (G.). — « Un cas mortel d'acétonémie. » *Société Pédiatrique de l'Est*, Strasbourg, 1^{er} juillet 1950; — *Compte Rendu Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 67, 10 septembre 1950.
- ANTOGNETTI (L.) et SCOPINARO (D.). — « Cétogenèse dans la maladie de Basedow. » *Arch. per la Stud. d. Fisio Pat. e Clin. di Ricambio*, n° 6, janvier 1938, p. 25-38.)
- « Cétogenèse dans la grossesse normale. » *Arch. per la Stud. d. Fisio Pat. e Clin. d. Ricambio*, n° 7, mai-juin 1939, p. 161-187.
- AZERAD (E.). — « Physio-pathologie de l'acidocétose diabétique grave (coma diabétique) et conséquences thérapeutiques. » *Semaine des Hôpitaux de Paris*, Paris, 27^e année, n° 87, 26 novembre 1951, p. 3475.
- BABONNEIX et BLECHMANN. — « Vomissements avec acétonémie et encéphalite aiguë. » *Société Méd. des Hôp. Paris*, 30 mai 1913.
- BAMATTER (F.) (Genève). — « Différents aspects cliniques de l'acétonurie et considération sur le syndrome malin. » *Annales Pédiatriques*, 1941, p. 266-271.)
- BAKER. — « Lésions cérébrales dans l'hypoglycémie, possibilité de troubles définitifs. » *Arch. of Path.*, octobre 1938.

- BAUFLE (Paul) et COLLESON (Louis). — « L'acétonémie des coliques hépatiques. » *Revue Médicale de Nancy*, vol. 66, 1938, p. 768.
- BELLOY (A.). — « Le pronostic des vomissements périodiques avec acétonémie. » *Thèse Méd.*, Paris, 1937.
- BILLIOTTET. — « La maladie acétonémique de l'enfant en Indochine du Sud. » *Rev. Méd.*, 2 novembre 1947, p. 321-331.
- « La crise acétonémique de l'enfant en Indochine du Sud. » *Arch. Française de Péd.*, t. V, n° 2, 1948, séance du 17 février 1948.
- « Les manifestations aiguës de l'acétonémie chez l'enfant. » *Orientation Médicale*, année 1951, n° 2.
- BORRUSO. — « L'azione dell'ipafisi anteriore sulla chetonemia nelle malattia diffusa del fegato. » *Il Policlinico Sez. Medica*, 1^{er} novembre 1939, n° 11, p. 554; 1^{er} décembre 1939, n° 12, p. 589.
- BROUSTET et MAHON. — « Sur un cas d'acétonémie primitive de la gestation. » *Bull. Soc. Gyn. et d'Obst.*, vol. 28, p. 219-222, avril 1939.
- BUONOCORE (P.). — « Sulla caduta fisiologica del peso del neonato. » *La Pediatria*, anno LIV, 1946, fasc. 1-3, p. 43.
- CACIOPPO (Filippo). — « Comportamento della glicemia, della chetonemia e della glicolisi ematica nelle chetosi sintomatiche dell'infanzia. » *La Pediatria*, anno LV, 1947, fasc. 10-12, p. 630-641.
- CAILLEUX-BALME (Mme) (Châtel-Guyon). — « Les résultats de la cure de Châtel-Guyon dans un cas de vomissements acétonémiques d'origine intestinale. » *Les Journées Pédiatriques et Thermales de Clermont-Ferrand*, 28-29-30 mai 1948.
- CAMERA (Ugo). — « La base anatomique des vomissements cycliques réside-t-elle en une sténose extrinsèque congénitale du duodénum ? » *Arch. de Méd. des Enfants*, t. XXXIII, 10 octobre 1930, p. 583-600.
- CANNAVO. — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1935, p. 180; — *Clin. Med. Ital.*, 1937, p. 180.
- CANNAVO e FRADA. — *Arch. Ital. Med. Sper.*, 1938, 11, p. 407.

- CAPANI (Luigi). — « Ricerche biochimiche sublo scompenso di circolo. I corpi chetonici nel sangue e nelle urine dei cardiopatici scompensati. » *Cuore et Circolazione*, 22, p. 304-322, juin 1938.
- CATHALA (J.), BRISKAS (S.-B.) et LORRAIN (Mlle). — « Sur la signification de la crise dite acétonémique; à propos d'un cas de coma hypoglycémique. » *Arch. Méd. Enf.*, I, 1937, n° 40, p. 18-30.
- CAYLA (A.), PERROT (R.) et PEDRONO (J.). — « Un cas mortel de vomissements périodiques avec acétonémie. — Etude anatomo-pathologique du cerveau par Yvan BERTRAND. » *Société de Pédiatrie*, séance du 18 décembre 1951.
- CHARLEUX (G.), TISSOT et SCHLESINGER. — « Vomissements acétonémiques avec coma acidotique grave guéri rapidement par novocaïne intraveineuse et transfusion sanguine. » *Réunion Lyonnaise de Pédiatrie*, séance du 20 novembre 1949.
- CLASSE (René). — « Sur l'interprétation de l'acétonurie infantile. » *Thèse Méd.*, Paris, 1942, n° 50.
- COMBY. — « Vomissements cycliques chez les enfants. » *Arch. de Méd. des Enf.*, octobre 1909, p. 721.
- COLLESSON. — Un cas de crise du foie de Paviot accompagnée d'acétonurie. » *Société de Médecine de Nancy*, 27 mars 1946; — *Compte Rendu Presse Médicale*, n° 10, 15 février 1947, p. 116.
- CORNU (P.). — « Acétonémie infantile et lambliaze. » *Le Concours Médical*, t. 68, n° 47, 23 novembre 1946.
- CURSHMANN. — Cité dans la thèse BELLOY.
- DEBRÉ (Robert). — « Polycories. » G. Doin et Cie éditeurs.
- DEBRÉ, MILHIT. — « Accidents nerveux graves et troubles de la glyco-régulation. » *Soc. Méd. Hôpitaux*, 4 décembre 1936.
- DARLENCOURT. — « Mort au cours d'une crise de vomissements avec acétonémie. » *Soc. Péd.*, 15 novembre 1921; — mentionné dans *Arch. de Méd. des Enf.*, 1922, p. 62.
- ELEONOR (Jones). — « Report of a case of fatal vomiting, recurrent type in a child. » *Arch. of Péd.*, juin 1909.
- FANCONI. — Uber azotoemische krämpfe in kindesalter bedeutung de hypoglykoemie. » *Jahrb f. Ki Neilkunde*, février 1934.

- FRADA (Giovanni). — « Contributo alla studio delle chetosi ipofisarie iperchetonemia permanente in saggio acromegalico non diabetico. » *La Settimana Medica*, n° 27, 19 janvier 1939, p. 84-92.
- GALES (Y.). — « Les crises acétonémiques de l'enfance; leurs manifestations neurologiques. » *Thèse Médecine*, Paris, décembre 1948, n° 916.
- GOEBEL. — *Arch. Kinderheilk.*, 97, 144, 1932.
- GOMET (Ch.), COLLESSON (L.). — « Des vomissements avec acétonémie chez l'adulte. » *Revue Médicale de Nancy*, vol. 66, 1938, p. 763.
- GOUJEON (Mme). — « Vomissements avec acétonémie; quelques formes graves. *Thèse Méd.*, Toulouse, 1949, n° 46.
- GRAM (L.) (Oslo). — « Un cas de vomissement récurrent chez un enfant avec dysrythmie électrique cérébrale. » *Acta Poediatrica*, Upsal; — *Compte Rendu du VIII^e Congrès de Pédiatrie « Northern »*, Helsingfors, 27-29 juin 1946, vol. XXXV, sup. 1, 1948.
- GRIFFITH. — « Recurrent vomiting in children (cycling vomiting). » *Amer. Journ. of the Sciences*, novembre 1900, p. 343.
- « Hypoglycémie et convulsions du premier âge. » *Amer. Jour. Med. Assoc.*, 16 novembre 1929.
- HAMER (Hodges). — « Sudden death from cyclic vomiting. » *British Med. Journal*, 8 octobre 1932.
- JOSEPHS. — « L'hypoglycémie et les vomissements cycliques. » *Amer. Journ. Dis. Child.*, mai 1926, 31, 657.
- « L'hypoglycémie spontanée dans l'enfance. » *Amer. Journ. Dis. Child.*, octobre 1929, 38, p. 683-904.
- JOSSERAND, DUBCEUF et ANNINO. — *Réunion Lyonnaise de Pédiatrie*, 27 octobre 1946; — *Revue de Pédiatrie*, mars 1947.
- JOSSERAND (P.) et ANNINO (Rémy). — « L'acidocétose infantile; syndrome neuro-hypophysaire. » *Le Journal de Médecine de Lyon*, n° 744, 5 janvier 1951, p. 27.
- Les Journées Pédiatriques et Thermales de Clermont-Ferrand*, 28-29-30 mai 1948. — « Maladie des vomissements avec acétonémie. » *Compte Rendu Presse Médicale*, 19 mars 1949, n° 19, p. 249.

- KERLEY et BERMAN. — « Le syndrome d'oxydation imparfaite dans l'enfance. » *The Journal of the Amer. Med. Assoc.*, 1^{er} mai 1920.
- KLEYNTJENS, VERNIORY (A.) et STAUPEL (N.). — « Séquelles nerveuses des comas hypoglycémiques. Etude électro-encéphalographique. » *Acta Clin. Belb.*, t. V, janvier-février 1950, n° 1, p. 28-41.
- LANGMEAD. — « On recurrent vomiting of childhood. » *Brit. Med. Journ.*, 18 février 1905.
- « The acetonemic conditions of children. » *Brit. Med. J.*, 28 septembre 1907.
- LARSEN (Aage Warming), KOBENHAVN. — « Le taux des corps cétoniques du sang durant la période post-opératoire. » *Nordish Medicin*, vol. 31, 12 juillet 1946, p. 1518.
- LARSEN (Aage Warming). — « Influence de l'adrénaline sur le sucre et les corps cétoniques du sang chez des malades souffrant d'atteinte hépatique et chez des personnes normales. » *Nordish Medicin*, vol. 33, 7 février 1947, p. 365-368.
- LAUNAY (Cl.). — « Crises acétonémiques à symptomatologie encéphalitique. » *Pédiatrie*, 1949, 38, n° 4, p. 386-388.
- LEBON (J.), CHOUSSAT (H.), CHOUSSAT-CLAUSSE (J.) et LAZARD (P.). — « Vomissements acétonémiques mortels. » *L'Algérie Médicale*, n° 4, avril 1948.
- LE GAC (P.). — « Le pronostic des acétonuries. » *Gazette Médicale de France*, juin 1941.
- LELONG (M.). — « L'insulinothérapie dans les états non diabétiques de l'enfance. » *Rapport au IX^e Congrès des Pédiatres de Langue Française*, Bordeaux, 1936.
- LELONG (M.), JOSEPH (R.), ABOULENC (Mlle) et CORTIAL (P.). — Intoxication aiguë d'un nourrisson de seize mois après ingestion d'acétone. *Presse Médicale*, 8 septembre 1945.
- LELONG (Marcel) et ROSSIER (A.). — « Les formes nerveuses de l'acétonémie infantile. » *Gazette Médicale de France*, t. 51, n° 2, 1944.

- LÉVESQUE (J.) et BASTIN (R.). — « Etat neuro-toxique. » *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, Pédiatrie première enfance, 4032 A.
- LÉVESQUE (J.), LAFOURCADE (J.), DEMASSIEUX (Mme). — « Sur un type d'état toxique avec dégénérescence graisseuse massive du foie. » *Société de Pédiatrie de Paris*, séance du 4 février 1947; — *Arch. Fr. de Pédiatrie*, t. IV, n° 4, 1947, p. 380-389.
- MARAÑON (G.). — « Les acidoses hypoglycémiques. » *Presse Médicale*, 24 décembre 1930, p. 1765.
- JULIEN-MARIE. SERINGE (Ph.), SCHWEISGUTH (Mlle O.) et HÉBERT (Mme S.). — « L'hépatostéatose du syndrome toxique du nourrisson. » *Société de Pédiatrie de Paris*, séance du 4 février 1947; — *Arch. Fr. de Pédiatrie*, t. IV, n° 4, 1947, p. 389-392.
- JULIEN-MARIE. MALLET (R.), SALLÉ (J.). — « Encéphalo-myélite avec acétonémie. » *Gazette Médicale de France*, 1^{er} n° d'avril 1941, t. 48, n° 7, p. 203.
- MAUBAN. — « Les vomissements périodiques avec acétonémie et leur traitement. » *Nutrition*, t. II, n° 1, 1932. G. Doin et Cie éditeurs, 1932.
- MEMBRAT. — « Contribution à l'étude de l'acétonémie infantile. » *Thèse Méd.*, Bordeaux, 1925.
- MENUT (G.). — « Deux cas mortels de vomissements acétonémiques. » *Société de Pédiatrie de Paris*, 20 janvier 1948; — *Arch. Fr. de Pédiatrie*, t. V, n° 2, 1948.
- MILLIEN. — « Vomissements acétonémiques de l'enfant; rôle déclenchant des troubles intestinaux. » *Thèse Méd.*, Paris, 1949.
- MÖLLERSTÖM. — « Troubles du métabolisme intermédiaire dans l'intoxication alcoolique chronique. » (WERNER, GREUS, Inst. Stockholm.) *Arch. Ker. Mineral Geol.*, 19 A, n° 10, p. 26, 1945.
- MONASTERIO (G.). — « Sul vanito acetonemico dell'adulto. » *La Riforma Medica*, anno LV, Napoli, 20, Maggio, 1939, XVII, n° 20, p. 753.
- MOURIQUAND et CARNET. — « L'acidose à forme léthargique chez l'enfant. » *Journal de Méd. de Lyon*, 20 janvier 1921.

- MURATET. — « Présence d'acétone dans le L.C.R. au cours des formes méningées de l'acétonémie infantile. » *Gazette Hebdom. Sem. Méd. Bordeaux*, 23 et 30 novembre 1924.
- MYERS. — « A case of vomiting with acetonuria and fatty metamorphosis of the liver. » *Archives of Ped.*, décembre 1907.
- OELSnitz. — « Les vomissements périodiques avec acétonémie. » *Mono-graphie de Marfan*, p. 18.
- POUDEROUX (J.). — « Crises acétonuriques, insuffisance hépatique, syndrome malin chez l'enfant en Cochinchine. » *Méd. Trop.*, 7 : 148-158, mars-avril 1947.
- RATUREAU (M.). — Invagination iléo-iléale opérée au quatrième jour chez une enfant de treize mois. Vomissements acétonémiques au dix-septième jour. Guérison. » *Société de chirurgie de Marseille*, séance du 8 mai 1950.
- ROHMER (P.) et STOLZ. — *Société de Méd. du Bas-Rhin*, séance du 26 mars 1927; — *Strasbourg Médical*, 1927, t. II, p. 163.
- ROHMER. — « Les vomissements avec acétonémie. Considérations pathogéniques et thérapeutiques. » *Bulletin Société de Pédiatrie*, 1936, p. 394.
- ROSS et JOSEPHS. — *American Journal of Child*, octobre 1924, t. XXVIII, n° 4.
- ROSSIER (Alfred). — « Contribution à l'étude des vomissements périodiques avec acétonémie. Le syndrome humoral, les troubles nerveux. » *Thèse Méd.*, Paris, 1938, Vigot éditeurs.
- ROSSIER (A.) et ROYER (P.). — La maladie acétonémique. Etude clinique et pathogénique. » *Bulletin de l'Association d'Etudes Physio-Pathologiques du Foie*, t. II, n° 4, 1947.
- SADOURNY et TUFFERY. — « A propos d'une épidémie de vomissements acétonémiques. » *Les Journées Pédiatriques et Thermales de Clermont-Ferrand*, 28-29-30 mai 1948.
- SALMON (Paul). — « Les vomissements acétonémiques de l'enfance; conceptions actuelles. » *Thèse Méd.*, Paris, 7 juillet 1950, n° 811.
- SCHARFF (von Irmgard). — *Monatschrift für Kinderheilkunde*, 72 : 51-57, 1938.

- SHAW. — *British Med. Journ.*, 1920, p. 695.
- SIGWALD. — « Les hypoglycémies. » *Thèse Méd.*, Paris, 1932, n° 172.
- SILLANI (L.-S.). — « Comportamento dei grassi totali; del fosforo lipoidico, e dei corpi chetonici nel sangue dell'organismo umano sottoposto all'azione di prolungata anossia. » *Rivista di Medicina Aeronautica*, anno XI, n° 1, janvier-mars 1948, p. 15-24.
- SOMOGYI (Michael) et KIRSTEIN (Melvin B.). — « Changes on blood ketone acids during artificial fever. » *Proceeding Soc. Exper. Biol. et Méd.*, vol. 45 : 640-644, novembre 1940.
- SOMOGYI (Michael). — « Effect of glucose feeding upon the ketonemia in healthy man. » *Journal of Biological Chemistry*, vol. 145, année 1942, p. 575-579.
- SOREL et BARDIER. — « A propos des vomissements acétonémiques mortels chez un enfant de trois ans. » *Soc. de Méd. Chir. et Pharmacie de Toulouse*, séance du 17 juin 1947.
- STEEN (R.-E.) (Dublin). — « Cyclical diseases. » *XVII^e Réunion Générale Annuelle à Rugby School*, 2 et 3 août 1946; — *Archives of Disease in Childhood*.
- TARDIEU (Guy). — « Le coma. Etude clinique. Recherches expérimentales et anatomiques. » *Thèse Méd.*, Paris, 1942.
- TIXIER et ALAJOUANINE. — « Trois cas de coma avec acétonémie au cours de traitement sulfamidé pour méningite cérébro-spinale. » *Soc. Péd.*, séance du 21 avril 1942; — *Arch. Fr. de Péd.*, 1942, I, n° 1, p. 63.
- TONI (DE). — « Ricerche sul tozzo di corpi chetonici nel sangue dei bambini in condizioni normali e patologiche. » *La Pediatria*, 51, 4 avril 1943, p. 127-134.
- TONKES (E.). — « Acétonémie dans la grossesse. » *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, 83, 4216-4222, 26 août 1939.
- TORRES (Umana). — « Gravité et fréquence de certains états acétonémiques essentiels chez les enfants de Bogota. » *Société de Pédiatrie de Paris*, 8 juillet 1924, p. 300.
- TURQUETY. — « Le pronostic des vomissements acétonémiques de l'enfance. » *Journal de Méd. de Paris*, juillet 1934.

- VACHER (Louis) (Vichy). — « Vomissements acétonémiques de l'enfant. Etude thérapeutique. » *Association d'Etudes Physio-Pathologiques du Foie et de la Nutrition*, 13-14 septembre 1947; — *Presse Médicale*, n° 22, 10 avril 1948.
- VALDIGUIÉ. — « Contribution à l'étude du métabolisme des corps cétoniques. » *Thèse Méd.*, Toulouse, 1933-1934.
- VESLOT (J.), PEDRONO (J.) et PLEY (J.). — « Hypoglycémie spontanée chez l'enfant à propos d'un cas. » *Médecine et Laboratoire*, n° 11, janvier 1952, p. 25.
- VIOLET (Pierre). — « Contribution à l'étude de l'acétonurie physiologique. » *Thèse Méd.*, Alger, 1940, n° 62.
- WALLGREN. — « Le terrain de neuro-labilité de l'enfance. » *Semaine des Hôpitaux*, 10 juillet 1948, n° 52, p. 1669-1673.
- WILLEMIN (Clog). — « Etats acétonémiques. » *Encyclopédie Méd. Chir.*, (Pédiatrie), 4059 E.
- WILLMS, WEITERER (E.). — « Beitrag zur pathogenese der röntgenkaten. » *Klinischer teil Strahlentherapie*, 47 : 503, 1933.
- WINKLER (H.) et HEBELER (F.). — « Über den milchsäure und ketonkorperanstieg im blut bei intensives und ungeiwhanter körperlicher arbeit. » *Klin. Wchnschr.*, 18 : 596, 1939.
- WOLF. — *Jahrb. f. Kinderh.*, février 1931, t. LXXX.

FAITS BIOLOGIQUES ET EXPERIMENTAUX

- ANSELMINO et HOFFMAN. — *Klin. Wschr.*, 10, 2380, 1931; 13, 1052, 1934.
- ARTHUR (J.-M.), SPRAGUE (R.) et MASON (H.) (Rochester). — « L'excrétion urinaire des corticostéroïdes dans l'acidose diabétique. » *The Journ. of Clin. Endocr.*, vol. 10, n° 3, mars 1950, p. 307-312.
- AZERAD. — « Physiologie de la glande thyroïde. » *Encycl. Méd.-Chir.* (Glandes endocrines), vol. I, 10.002 D, p. 2.

- « La crise thyroïdienne. Formes aiguës. Pathogénie. » *Encycl. Méd.-Chir.* (Glandes endocrines), vol. I, 10.004 D, p. 6.
- BENNETT (L.-L.), GARCIA (J.-F.) et LI (C.-H.). — « Dose level and degree of ketonemia produced by growth hormone and adrenocorticotrophic hormone. » *Proc. of the Soc. for Exp. Biol. and Med.*, 1948, n° 68, p. 349.
- BEST et CAMPBELL (cité par MAHAUX). — *Act. Clin. Bel.*, t. III, fasc. 2, mars-avril 1948, p. 198-216.
- BOULIN. — « Physio-pathologie et pathogénie du diabète sucré. » *Encycl. Méd.-Chir.* (Nutrition), 10.518 bis, p. 1-10.
- BURN et LING. — *J. Physiol.*, 69, 19P, 1930.
- DESGREZ (A.) et SAGGIO (G.). — *Compte Rendu de la Société de Biologie*, 2 octobre 1907, p. 288.
- EDLUND (Yngue) (Stockholm). — « Métabolisme des hydrates de carbone et protection thérapeutique du foie dans l'obstruction extra-hépatique expérimentale. » *Acta Chir. Scand.*, 96, sup. 136, 1948, p. 187.
- FRY (E.-G.). — *Endocrinology*, 21 : 283, 1937.
- GRAY (C.-H.). — « The ketogenic activity of extracts of the anterior pituitary. » *The Journal of Endocrinology*, 3 : 132-140, août 1942.
- HOUSSAY (B.-A.). — Physiologie humaine. Traduction par Claude Laroche, Flammarion édit.
- HOUSSAY. — « Action diabétogène des extraits antéro-hypophysaires chez le chien. » *C. R. Soc. Biol.*, 1933, vol. 1, p. 495.
- HUMPHREYS (R.) et RAAB (W.). — « Response of circulating eosinophils to nor-epinephrine, epinephrine and emotional stress in humans. » *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, juin 1950, p. 74-302.
- JAULIN (Jean). — « Contribution à l'étude de l'intoxication par l'acétone. Recherches expérimentales sur le cobaye et le lapin. » *Thèse Méd.*, Bordeaux, 1947-1948, n° 2.
- KAY (Mac E.-M.) and BARNES (R.-H.). — « The effect of adrenalectomy on liver fat in fasting and after the administration of anterior pituitary extracts. » *Am. J. Physiol.*, 118-525, 1937.

- KAY (Mac E.-M.). — « Influence of adrenalectomy on liver fat as varied by diet and other factors. » *Am. J. Physiol.*, 120 : 361, 1937.
- KAY (Mac E.-M.) and WICH (A.-N.). — *Am. J. Physiol.*, 126 : 753, 1939.
- KAY (Mac E.-M.). — *Proc. Am. Diab. Ass.*, 1942, 2, 195.
- « Significance of ketosis general review. » *J. Clin. Endocr.*, 3, 101-110, février 1943.
- KINSEL. — « Les effets de l'A.C.T.H. cortisone et autres stéroïdes sur le métabolisme des graisses des sujets diabétiques et non diabétiques. » *Congrès de San Francisco*, 1950.
- KORANYI et SZENT-GYORGYI. — *Deut. Med. Wochschr.*, 63, 1029, 1937.
- KREBS et JOHNSON. — *Biochem. J.*, 31, 645-660, 1937; 31, 772-779, 1937.
- LAROCHE (G.), TRÉMOLIÈRES (J.). — « Contribution à l'étude de la variation du nombre des éosinophiles circulant sous l'influence d'une agression. » *Sem. des Hôp. de Paris*, 30 avril 1950, n° 32, p. 1487.
- LESLIE (L.), BENNET (L.), RUTH (E.), KREISS, LI (C.-H.) and EVANS (H.-M.). — « Production of ketosis by growth and adrenocorticotrophic hormone. » *Am. J. Physiol.*, 1942, n° 152, p. 210.
- LESLIE (L.), BENNETT (L.), GARCIA (J.-F.) and LI (C.-H.). — « Production of increased ketonemia in a normal dog by adrenocorticotrophic hormone. » *Proc. of the Soc. for Exper. Biol. and Med.*, 1948, n° 69, p. 52-53.
- LESTRADET (H.). — « La recherche des corps cétoniques dans l'urine. Nouveau procédé de dosage. » *Sem. des Hôp. de Paris*, 26 novembre 1951, n° 87, p. 3473.
- LI (C.-H.). — « Recent progress in hormone research. » *The Proceeding of the Laurention Hormone Conference*, vol. III, Gregory PinCUS edit. 1948.
- LICHTWITZ (A.), LAMOTTE-BARILLON (S.), DELAVILLE (M.) et PANTALÉON (J.). — « Etude physiologique du rôle de la cortico-surrénale dans le métabolisme des hydrates de carbone. » *Sem. des Hôp. de Paris*, 26 juin 1948, n° 48, p. 1554.

- « Etude physiologique du rôle de l'hypophyse et de la cortico-surrénale dans le métabolisme des hydrates de carbone. » *Sem. des Hôp. de Paris*, 26 juin 1948, n° 48, p. 1546.
- « L'hormone protéino-glucidique de la cortico-surrénale. » *Sem. des Hôp. de Paris*, 30 juin 1948, n° 49, p. 1589.
- MAGISTRIS. — *Endocrinologie*, II, 176, 1932.
- MAHAUX (Jacques). — « La conception actuelle du mécanisme de la céto-genèse dans les états d'acidocétose. » *Acta Clin. Belg.*, mars-avril 1948, t. III, n° 2, 198-216.
- « La fonction thyroïdienne dans les états infectieux. Les états hypothyroïdismes fonctionnels. » *Sem. des Hôp. de Paris*, 18 novembre 1950, 85, p. 4375.
- MIRSKY (A.). — « The source of the blood acetone resulting from the administration of the ketogenic principles of the anterior hypophysis. » *Am. J. of Physiol.*, 1936, 115, 424.
- *J. A. M. A.*, 1942, 118, 690.
- MIRSKY (A.), GRAYMAN (I.), NELSON (N.). — « Influence of fat mobilization on acetone body production. » *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 51, 363-364, décembre 1942.
- NOVELLI (E.), CERRUTI (E.). — « La permeabilità della barriera emato-encefalica ai corpi chetonici. » *Arch. « E. Maragliano » di Patol. E. Clin.*, anno III, vol. III, 1948.
- OASTLER (E.-C.) et ANDERSON (A.-B.). — « Ketosis in the hypophysectomized rat. » *The Biochemical Journal*, n° 33, t. 2, p. 1094, 1939.
- POLONOVSKI (Michel). — *Biochimie médicale*. Masson édit.
- RICH (A.-R.), COCHRAN (T.-H.), GOON (Mac D.-C.). — « Marked lipemia resulting from the administration of cortisone. » *Bull. of the John Hopkins Hospital*, janvier 1951, 88, n° 1, p. 101; analysé par COURNOT, *Sem. des Hôp. Paris*, 6 octobre 1951, n° 74, p. 2926.
- SCHRADE (W.). — *Deut. Gesundheitsw.*, 2, 409-411, 1947.
- SELYE (Hans). — « The general adaptation syndrom and the diseases of adaptation. » *The Journal of Clinical Endocrinology*, février 1946, vol. 6, n° 2, p. 117.

- *Text Book of Endocrinology*, 1947, p. 237.
- « The physiology and Pathology of exposure to stress. » *Act. Inc.*, Montréal, 1950.
- SHIPLEY (R.-A.) et LONG (C.-N.-H.). — *Bioch. J.*, 32, 1938, p. 2242.
- SHIPLEY (R.-A.). — *Endocrinology*, 26, 1940, p. 900.
- SHIPLEY (R.-A.) et FRY (E.). — « The effect of adrenal cortical compounds on ketosis. » *The Am. J. Physiol.*, 135, 1942, p. 460.
- SHIPLEY (R.-A.). — Comparison of the thermostability of growth and ketogenic activities of anterior pituitary extract. » *Endocrinology*, t. 31, 1942, p. 629.
- SOSKIN. — « Origin of ketone bodies from fat and their regulation. » *Arch. Intern. Med.*, 68, 1941, p. 674.
- VALDIGUIÉ. — « Contribution à l'étude du métabolisme des corps cétoniques. » *Thèse Méd.*, Toulouse, 1933-1934.
- VERZAR (F.) et LASZT (L.). — « Nebennierenrinde und fettwanderung. » *Biochem. Ztschr.*, 288-356, 1936.

REFERENCES VÉTÉRINAIRES

- BAILLON (M.-R.). — « Acétonémie des bovidés. » *Thèse Méd. Vét.*, Alfort, 1941.
- CORNETTE (D.). — « L'acétose de la vache laitière en Flandre. » *Thèse Méd. Vét.*, Alfort, 1951.
- HOFLUND (S.) et HEDSTRÖM (H.). — « Troubles dans la digestion des ruminants comme un facteur prédisposant de l'apparition de l'acétonémie. » *Cornell Veterinarien*, Stockholm, 1948.
- LECOMTE. — Acétose comparée des brebis gestantes et des vaches laitières. » *Encyclopédie Vétérinaire Périodique*, 1937, fasc. 1.
- LESBOUYRIÈS et CHARTON. — « Acétose des ruminants. » *Recueil de Médecine Vétérinaire*, t. CXXVI, n° 2, février 1950, p. 65.
- VOEGEL (Henri). — « Acétonémie et hémoglobininémie puerpérale chez la vache. » *Thèse Méd. Vét.*, Alfort 1938.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
----------------------	----

PREMIERE PARTIE

LES OBSERVATIONS DE VOMISSEMENTS PÉRIODIQUES MORTELS AVEC ACÉTONÉMIE	15
Cas personnels	15
Cas publiés antérieurement	23

DEUXIEME PARTIE

EBAUCHE D'UN TABLEAU CLINIQUE COMMUN. CARACTÈRES DE L'ACÉTONÉMIE MALIGNE	37
Accès mortels	37
Acétonémie maligne	42
a) <i>Observations personnelles</i>	43
b) <i>Signes et évolution de l'acétonémie maligne</i>	50

TROISIEME PARTIE

ESSAIS D'INTERPRÉTATION	59
Physiopathogénie des acétonémies malignes	59
1) <i>Encéphalite</i>	59
2) <i>Insuffisance hépatique</i>	61
3) <i>Hypoglycémie</i>	63
4) <i>Toxicité propre des corps cétoniques</i>	65

Signification de l'acétonémie	70
1) <i>Les taux normaux</i>	70
2) <i>L'acétonémie vétérinaire</i>	72
3) <i>Les acétonémies dites secondaires en médecine humaine</i>	82
4) <i>Le mécanisme de la cétogénèse</i>	86
5) <i>Interprétation à la lumière de ces faits</i>	95
CONCLUSIONS	99
BIBLIOGRAPHIE	101

